

UNIVERZITA KARLOVA  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ  
KATEDRA SOCIÁLNÍ A KLINICKÉ FARMACIE



**POLYFARMAKOTERAPIE VE STÁŘÍ – NEGATIVNÍ  
DOPADY**

**POLYPHARMACY IN THE OLD AGE – NEGATIVE  
OUTCOMES**

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Vedoucí katedry: prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D.

Hradec Králové 2017

Filip Fidranský

#### PROHLÁŠENÍ:

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracoval samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpal, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové

Dne:

Podpis:

#### PODĚKOVÁNÍ:

Děkuji PharmDr. Daniele Fialové, Ph.D. za odborné vedení, cenné rady při zpracovávání této diplomové práce a za čas, který mi věnovala. Za podporu během studia také děkuji celé své rodině.

## ABSTRAKT

**Úvod:** Starší lidé obvykle trpí několika onemocněními současně a v důsledku toho užívají také více léčiv než mladší populace, často polyfarmakoterapii. Polyfarmakoterapie je bohužel jedním z rizikových faktorů, který negativně ovlivňuje zdraví seniorů. Cílem této diplomové práce bylo shrnout negativní dopady polyfarmakoterapie s pomocí nesystematické literární rešerše farmakoepidemiologických studií publikovaných v období 2005 – 2015. Výstupy této diplomové práce jsou součástí prací výzkumné podskupiny “Aging and Changes in the Therapeutic Value of Medications in the Aged” KSKF Faf UK a iniciativy EU COST Action IS1402 (2015-2018).

**Metodika:** S pomocí farmakoepidemiologických dat dostupných v databázích PubMed, Medline, Web of Science, Embase byla vypracována literární rešerše během období 2014 – 2015, ve které jsme identifikovali studie zabývající se negativními dopady polyfarmakoterapie publikované mezi lety 2005 – 2015. Klíčová slova pro tuto literární rešerši byla – „seniors, elderly, older age, polypharmacy, polymedication, multiple drug use, negative, outcomes, effects, adverse drug events, costs, expenditures“. Identifikovali jsme 563 studií během primárního vyhledávání a po pročtení jejich abstraktů bylo 496 (87%) prací vyřazeno, neboť nebyly zaměřeny na dopady polyfarmakoterapie ve stáří a 70 studií (13%) bylo zpracováno do souhrnných tabulek. Souhrnné tabulky obsahují data o designu farmakoepidemiologických studií, hlavních negativních dopadech polyfarmakoterapie a limitacích publikovaných studií.

**Výsledky:** Nalezli jsme 21 (30 %) prospektivních, 27 (38,6 %) retrospektivních a 22 (31,4 %) průřezových studií. Většina studií zahrnovala seniory starší 65 let. Ostatní věkové hranice byly 70, 75 a 80 let a více. Studie pocházely především z ambulantní sféry, akutní péče, z domácností pacientů a z ošetrovatelských zařízení. Mezi hlavní negativní dopady polyfarmakoterapie patřily zejména vyšší mortalita, vyšší výskyt pádů, častější hospitalizace a rehospitalizace, nežádoucí účinky léčiv, zhoršený nutriční stav a non-adherence. Nebyl dostatečně prokázán negativní vliv polyfarmakoterapie na kognitivní funkce a délku hospitalizace.

**Závěr:** Na základě literární rešerše publikovaných studií jsme potvrdili, že polyfarmakoterapie má negativní dopady na mortalitu, výskyt pádů a nežádoucích účinků léčiv, na vyšší riziko hospitalizace a nonadherenci k léčbě u starší populace. Studie dostatečně

neprokázaly negativní dopady polyfarmakoterapie na kognitivní funkce a délku hospitalizace. Je třeba provádět další longitudinální studie zabývající se dopady polyfarmakoterapie ve stáří, které budou využívat adekvátní metodiku (prospektivní design, jednotnou metodiku hodnocení polyfarmakoterapie, správné definování kontrolní skupiny, dostatečný počet pacientů a dostatečnou délku sledování).

**Klíčová slova:** polyfarmakoterapie, negativní komplikace, dopady, senioři, geriatřičtí pacienti, hospitalizace, mortalita, nežádoucí účinky, nežádoucí polékové reakce, zdravotní náklady

**Podpora:** Studie probíhala za podpory výzkumné iniciativy EU COST Action IS 1402 “Ageism - a multi-national, interdisciplinary perspective”, pracovní skupiny WG1b “Healthy clinical strategies for healthy ageing” s podporou SVV programu 260 417 a výzkumného programu PROGRESS Q24 na Katedře sociální a klinické farmacie, Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové (vědecká podskupina „Stárnutí a změny terapeutické hodnoty léků ve stáří“, vedoucí: PharmDr. Fialová D, PhD.)

## ABSTRACT

**Introduction:** Older persons usually suffer from multiple chronic disorders and consequently use more medications than younger adults and often polypharmacy. Polypharmacy is, unfortunately, one of the risk factors for negative outcomes in the old age. The aim of this diploma thesis was to summarize by narrative literature review the negative outcomes of polypharmacy in older adults documented in pharmacoepidemiological studies published between 2005 and 2015 years. The outputs of this diploma thesis create part of results of the research subgroup “Aging and Changes in the Therapeutic Value of Medications in the Aged” (Department of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Charles University) and the EU COST Action initiative IS1402 (2015-2018).

**Methods:** Using datasets of Web of Science, PubMed and Embase, the narrative literature review was conducted in the period 2014 - 2015, in which we summarized outcome studies dealing with negative outcomes of polypharmacy in older patients published between 2005-2015 years. Key words for the literature review were: „seniors, older patients, elderly, older age, polypharmacy, polymedication, multiple drug use, negative outcomes, impact, hospitalization, mortality, adverse reactions, adverse drug events, costs, expenditures. We identified 563 studies during the primary literature search and after reading abstracts 496 (87%) of studies were excluded because they did not focus on polypharmacotherapy and negative outcomes, and 70 (13%) studies were summarized into tables. Summary tables included data on design of pharmacoepidemiological studies, main negative outcomes associated with polypharmacy and limitations of published studies.

**Results:** We found out 21(30 %) prospective, 27 (38,6 %) retrospective (31,4 %) and 22 cross-sectional studies. The most of the studies included seniors 65 years and older. Other age categories were 70, 75 or 80 years and more. Studies were mostly documented in ambulatory care, acute care, homes of the patients and nursing homes. Main outcomes positively associated with polypharmacy were higher mortality, increased occurrence of falls and adverse drug reactions, hospitalizations, rehospitalizations, poor nutritional status and non-adherence. Polypharmacy was not significantly associated with cognitive decline and the length of hospital stay.

**Conclusion:** Based on literature review of until now published studies we confirmed that polypharmacy in older adults have mostly negative impact on mortality, occurrence of falls,

adverse drug events, higher risk of hospitalizations and non-adherence in older patients. Polypharmacy was not significantly associated with the length of hospital stay and cognitive decline in the majority of studies. Further outcome studies using adequate methodology are needed (prospective design, same definition of polypharmacy, well-defined control group, sufficient number of patients and sufficient number of patients and sufficient length of follow-up).

**Keywords:** polypharmacy, negative complications, outcomes, seniors, geriatric patients, hospitalizations, mortality, adverse drug reactions, adverse drug events, healthcare costs

**Support:** The study was conducted under the EU COST Action IS 1402 initiative “Ageism - a multi-national, interdisciplinary perspective”, working subgroup WG1b “Healthy clinical strategies for healthy ageing” and with the support of SVV program 260 417 and the scientific program PROGRESS Q24 at the Department of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové (scientific subgroup Aging and Changes in the Therapeutic Value of Medications in the Aged, chair: Fialová D, PharmD, Ph.D.)

## Obsah

ABSTRAKT .....	4
ABSTRACT .....	6
SEZNAM ZKRATEK .....	9
1. ÚVOD A CÍL PRÁCE .....	10
2. METODIKA PRÁCE .....	13
3. VÝSLEDKY DIPLOMOVÉ PRÁCE .....	15
3.1. SOUHRNNÉ TABULKY STUDIÍ.....	15
3.2. STUDIE DLE JEDNOTLIVÝCH DOPADŮ POLYFARMAKOTERAPIE.....	23
3.2.1. MORTALITA .....	23
3.2.2. INCIDENCE PÁDŮ .....	29
3.2.3. POČET HOSPITALIZACÍ A REHOSPITALIZACÍ .....	36
3.2.4. NEUROLOGICKÉ PORUCHY .....	41
3.2.5. VÝSKYT NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ LÉČIV .....	45
3.2.6. DALŠÍ NEGATIVNÍ DOPADY POLYFARMAKOTERAPIE.....	48
4. DISKUZE .....	53
5. ZÁVĚR.....	59
6. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY .....	60



## SEZNAM ZKRATEK

ADEPT	The Advanced Dementia Prognostic Tool
ADL	Aktivita denního života (z angl. Activities of Daily Living)
ADR	Nežádoucí účinky léčiv (z angl. Adverse Drug Reactions)
BMI	Body Mass Index
CCI	Charlson Comorbidity Index
CDS	Comorbidity – Disease Score
CNS	Centrální nervový systém
CPS	Cognitive Performace Scale
DBI	Index lékové zátěže (z angl. Drug Burden Index)
DI	Lékové interakce (z angl. Drug Interactions)
FRIDs	Léčiva zvyšující riziko pádu (z angl. Fall Risk Increasing Drugs)
HR	Hazard Ratio
IADL	Instrumentální aktivita denního života (z angl. Instrumental activities of Daily Living)
ICHS	Ischemická choroba srdeční
IRR	Incidence Rate Ratio
KVS	Kardiovaskulární systém
LEFL	Lower Extremity Function Level
MNA	Mini Nutritional Assesment
OR	Poměr šancí (z angl. Odds Ratio)
OTC	Volně prodejná léčiva (z angl. over-the-counter)
PN	Parkinsonova nemoc
RR	Relativní riziko (z angl. Relative Risk)
SS	Srdeční selhání
WHO	Světová zdravotnická organizace (z angl. World Health Organization)

## 1. ÚVOD A CÍL PRÁCE

Stárnutí populace a stoupající podíl lidí starších 65 let je v celosvětovém měřítku velmi aktuální problém. Lepší životní podmínky (zdravá strava, aktivní styl života, kvalitnější životní prostředí) a hlavně zkvalitnění zdravotní péče vedlo k prodlužování střední délky života obyvatelstva a zvyšování naděje na dožití. Dle demografických předpovědí Českého statistického úřadu v průběhu 1. poloviny tohoto století bude v České republice stále více narůstat procentuální zastoupení osob starších 65 let. Odhaduje se až dvojnásobný nárůst této věkové kategorie do r. 2050 (ve srovnání s rokem 2013). Data z roku 2013 ukazují, že počet obyvatel ve věku 65 a více let představoval v tomto roce 16,8% obyvatelstva České republiky. V roce 2051 se očekává, že procentuální nárůst osob starších 65 let bude dosahovat až 32,5 %. Počet osob starších 85 let byl přibližně 0,2 milionu v roce 2013 a v roce 2060 se předpokládá až čtyřnásobný nárůst (1, 2).

Změny ve věkové struktuře obyvatelstva výrazně ovlivní náklady na zdravotní péči v budoucnosti. Dle aktuálních propočtů a analýzy vývoje průměrných výdajů zdravotních pojišťoven na zdravotní péči lze očekávat, že do roku 2030 vzrostou výdaje na zdravotní péči až o 85% v porovnání s rokem 2014. V současné době si odborníci kladou otázku, zda zdravotní pojišťovny budou mít dostatek finančních prostředků na pokrytí zdravotních potřeb obyvatelstva (3).

Pacienti starší 65 let jsou často označováni jako tzv. „geriatrickí pacienti“. Vhodnější je chápat geriatrického pacienta jako pacienta, jehož zdravotní stav vyžaduje specifickou zdravotní či zdravotně-sociální péči. Geriatrickí nemocní také často trpí několika onemocněními současně, tento fenomén bývá označován jako „polymorbidita“. Typickým znakem ve stáří je rozdílný průběh a klinický obraz některých onemocnění oproti mladší populaci, která mnohdy zároveň vyžadují odlišný léčebný i diagnostický postup. V důsledku polymorbidity jsou geriatrickí pacienti často odsouzeni k užívání několika léčiv denně. Vzhledem k odlišné interpretaci onemocnění, symptomů a možných nežádoucích účinků léčiv bývají geriatrickí pacienti často obětmi tzv. „preskripčních kaskád“, tj. podávání dalšího léčiva ke kontrole nežádoucích účinků vyvolaných neadekvátní volbou, dávkováním nebo užíváním předchozích léčiv (4).

Jedním ze znaků geriatrické populace je výrazná heterogenita z hlediska sociálního, funkčního a zdravotního stavu seniorů. Z hlediska funkčního stavu lze rozdělit seniory do 3

hlavních kategorií. Do první kategorie můžeme zařadit zdatné, samostatné seniory („fit“), kteří se vyznačují dobrou kondicí a fyzickou zdatností. Druhá kategorie představuje seniory mírně závislé v instrumentálních aktivitách denního života (tzv. „IADL“, Instrumental Activities of Daily Living), kteří vyžadují pomoc např. pouze v nakupování, úklidu, apod., ale nevyžadují zvláštní lékařskou péči a za běžných podmínek jsou schopni vykonávat všechny sebeobslužné aktivity denního života (tzv. „ADL“, Activities of Daily Living), jako např. koupání, oblékání se apod. Do třetí kategorie spadají pak tzv. „křehcí“ senioři vyžadující intenzivní, často dlouhodobou péči. Bývají mnohdy umístěni do ošetrovatelských zařízení dlouhodobé péče. U těchto křehkých geriatrických pacientů nevhodná preskripce včetně polyfarmakoterapie má horší negativní dopady na jejich zdraví, než u zdravějších, zdatných jedinců (5)

Stařecká křehkost („frailty“) je fenomén objevující se u geriatrických nemocných a nelze jej jednoznačně definovat. Představuje věkově podmíněný pokles potenciálu zdraví (zdatnosti, odolnosti a adaptability organismu), s kumulací funkčně závažných deficitů a změn. Mezi tyto deficity se řadí zejména mentální stav (apatie), poruchy pohybu (hypomobilita, nerovnováha, sarkopenie) a poruchy příjmu potravy (hubnutí, anorexie). Manifestace křehkosti je výrazně multikauzální a u každého pacienta probíhá individuálně. Podílejí se na ní např. biologická involuce (stárnutí), polymorbidita, nežádoucí účinky léků, způsob života (nedostatečná aktivita) nebo genetické predispozice (4,6).

U geriatrických pacientů často dochází vlivem stárnutí také ke změnám farmakokinetiky a farmakodynamiky léčiv. Fyziologické změny zejména v oblasti gastrointestinálního traktu mohou významně ovlivňovat absorpci perorálně podaných léčiv. Dochází ke zvyšování pH v žaludku, klesá prokrvení ve splachnické oblasti, zpomaluje se motilita gastrointestinálního traktu. Geriatrickí pacienti mají též časté problémy s polykáním větších lékových forem nebo s důsledky působení léčiv s anticholinergním působením, které mohou způsobovat např. suchost v ústech. Absorpce léčiv navíc bývá negativně ovlivněna různými patologickými stavy u starších pacientů, zejména malabsorpcí a malnutricí. V důsledku těchto změn může docházet ke zpomalenému nebo naopak zrychlenému vstřebávání léčiv, což může také přispívat k častějším nežádoucím účinkům léčiv (7,8).

Geriatrickí pacienti jsou daleko více vystaveni riziku nežádoucích účinků vlivem involučních změn eliminačních orgánů. Snižuje se schopnost ledvin a jater odbourávat léčiva a jejich metabolity a vylučovat je z těla. Tím se léčiva mohou kumulovat v organismu a

zvyšuje se jejich toxicita. U léčiv vylučovaných přednostně ledvinami je proto důležitá opatrnost při jejich dávkování, u těžších stupňů renálního selhávání a při volbě těchto léčiv. Je nutné ve stáří sledovat stav renálních funkcí a případně vhodně upravit dávku léčiva nebo zaměnit léčivo za lékovou alternativu eliminující se jaterní cestou (7,8).

S rostoucím věkem se výrazně mění podíl svalové a tukové tkáně. U seniorů se zvyšuje podíl zejména tukové tkáně, klesá zastoupení tkáně svalové a celkové tělesné vody. U lipofilních léčiv se zvyšuje distribuční objem a tato léčiva se mohou kumulovat v těle. U hydrofilních léčiv vlivem poklesu celkové tělesné vody se zvyšuje jejich koncentrace v krvi a mohou dosahovat toxických koncentrací (7,8).

V současné době se publikovaná literatura začíná intenzivně zabývat polyfarmakoterapií jako negativním fenoménem u geriatrických nemocných. Kromě dopadů polyfarmakoterapie, které jsou hlavním tématem této diplomové práce, jsou známy i některé faktory činící seniory náchylnější k polyfarmakoterapii. Mezi tzv. prediktory polyfarmakoterapie patří například vyšší počet onemocnění, věk, ženské pohlaví, nízké dosažené vzdělání, nesoběstačnost a nedostatečná komunikace mezi zdravotníky a staršími pacienty a další (9).

V současné době je definice polyfarmakoterapie poměrně problematická. Dle oficiální definice podle WHO představuje polyfarmakoterapie užívání několika léčiv najednou nebo neracionálního užívání nadměrného počtu léčiv (10). Polyfarmakoterapie tedy může znamenat buď pouze celkový počet léčiv užívaných pacientem, nebo užívání vyššího počtu léčiv. Studie se vzájemně velmi liší v počtu léků, který je označován za polyfarmakoterapii. V některých pracích bývá za polyfarmakoterapii označováno užití 4 a více léků, jinde 5 a více, 6 a více nebo 9 a více léků. „Excesivní“, „nadměrnou“ polyfarmakoterapií je zpravidla označováno užití 10 a více léků současně (90). Polyfarmakoterapie může signalizovat častější a závažnější problémy v lékové preskripci a vystavení pacienta negativním polékovým dopadům, potenciálně nevhodným lékovým kombinacím nebo léčivům (11).

Vzhledem k tomu, že v současné době se výzkum související s polyfarmakoterapií intenzivně rozvíjí, bylo cílem této diplomové práce shrnout farmakoepidemiologické studie publikované v letech 2005 – 2015 zabývající se negativními dopady polyfarmakoterapie u geriatrických pacientů a na základě výstupů těchto studií zdokumentovat a zhodnotit jednotlivé negativní dopady polyfarmakoterapie.

## 2. METODIKA PRÁCE

Tato diplomová práce byla vypracována s pomocí nesystematické literární rešerše farmakoepidemiologických studií hodnotících negativní dopady polyfarmakoterapie na zdravotní stav u starších pacientů v letech 2005 - 2015. S využitím elektronických databází (PubMed, Medline, Web of Science, Embase) jsme na základě klíčových slov identifikovali relevantní studie týkající se tohoto tématu. Klíčová slova obsahovala: „seniors, older patients, elderly, older age, polypharmacy, polymedication, multiple drug use, negative outcomes, impact, hospitalization, mortality, adverse reactions, adverse drug events, costs, expenditures“.

Pomocí klíčových slov a jejich vzájemných kombinací jsme identifikovali 563 článků během primárního vyhledávání. Následovalo důkladné pročtení jednotlivých abstraktů, po kterém bylo vyřazeno 496 (87%) studií. Z rešerše byly vyloučeny intervenční studie, popisující nikoliv negativní dopady polyfarmakoterapie, ale různé intervenční postupy jak snížit počet léčiv u seniorů, dále studie hodnotící pouze prevalenci polyfarmakoterapie nebo studie prediktorů polyfarmakoterapie, které byly předmětem jiné diplomové práce (viz. Aneta Klofáčová, diplomová práce na téma „Polyfarmakoterapie ve stáří- prevalence, rizikové faktory.“). Dále byly vyřazeny články posuzující vliv jednotlivých léčiv nebo skupin léčiv na zdravotní stav seniorů, protože se nezabývaly sledováním polyfarmakoterapie. Upřednostnili jsme publikace v impaktovaných a recenzovaných zahraničních časopisech. Celkem 70 originálních prací (13%), které odpovídaly požadavkům naší literární rešerše, bylo zařazeno do přehledných tabulek.

Kapitola Výsledky diplomové práce je rozdělena na 2 části. V první části jsou studie rozděleny do 3 souhrnných tabulek (tabulky 1-3). Tabulka č. 1 uvádí prospektivní a retrospektivní longitudinální kohortové studie, které v průběhu určité časové periody hodnotí negativní dopady polyfarmakoterapie u geriatrických pacientů. Studie jsou v rámci tabulky č. 1 dále rozděleny podle typu zdravotní péče, ve kterém byli starší pacienti sledováni, a to na studie u neinstitutionalizovaných starých nemocných (jedinci byli sledováni ve svých domácnostech nebo v ambulancích) a institucionálních seniorů (senioři hospitalizovaní nebo umístění do zařízení dlouhodobé péče, tzv. „nursing homes“). Ve studiích zpravidla nebylo specifikováno, zda se jednalo o specializované ambulance, ambulance v rámci

nemocnic nebo ambulance praktických lékařů. Práce zpravidla uváděly ambulantní péči jako „outpatient clinic“ nebo „outpatients“.

V tabulce č. 2 jsou uvedeny průřezové studie, které sledují asociace negativních dopadů s polyfarmakoterapií v jednom časovém bodě, nikoliv longitudinálně a nelze u nich stanovit časovou posloupnost mezi polyfarmakoterapií jako jevem výchozím a následně negativními dopady. Tyto studie patří mezi méně významné publikace pro tuto diplomovou práci, podporují pouze výsledky longitudinálních studií, nebo poukazují na další možné dopady polyfarmakoterapie, které by mohly být v budoucnosti sledovány.

Tabulka č. 3 uvádí práce, které zahrnují zpravidla všechny věkové kategorie nebo pacienty průměrně mladší než geriatrická populace. Podobně jako u průřezových studií, tyto studie představují spíše doplňující informace o negativních dopadech polyfarmakoterapie.

Všechny tyto hlavní tabulky dále uvádějí u všech studií 1) rok vydání publikace; 2) design studie; 3) věkovou kategorii sledované populace; 4) počet pacientů; 5) definici polyfarmakoterapie; 6) zemi, ve které byla populace sledována; 7) období sběru dat. Jednotlivé negativní dopady polyfarmakoterapie v souhrnných tabulkách jsou pouze obecně hodnoceny jako potvrzené („ano“) nebo nepotvrzené („ne“).

V druhé části kapitoly Výsledky jsou studie rozřazeny do jednotlivých tabulek podle toho, které negativní dopady sledovaly (tab. 4-8), to znamená na studie sledující úmrtnost u pacientů s polyfarmakoterapií (viz tab. č. 4), vztah polyfarmakoterapie a incidence pádů u seniorů (viz tab. č. 5), četnost hospitalizací u pacientů s polyfarmakoterapií (viz tab. č. 6), vliv polyfarmakoterapie na neurologické poruchy u geriatrických nemocných (viz tab. č. 7), a výskyt nežádoucích účinků u pacientů s polyfarmakoterapií (viz tab. č. 8). Tabulka č. 9 shrnuje více dopadů najednou a uvádí nižší počet studií, které sledovaly „ostatní“, v literatuře méně popsání dopady polyfarmakoterapie.

Tabulky č. 4 – 9 uvádějí u všech studií: 1) rok vydání publikace; 2) design studie; 3) věkovou kategorii sledované populace; 4) počet pacientů; 5) definici polyfarmakoterapie; 6) rozdíl mezi sledovanými skupinami; 7) riziko vyjádřené OR (z angl. „odds ratio“, poměr šancí), RR (z angl. „relative risk“, relativní riziko), IRR (z angl. „incidence rate ratio“) nebo HR (z angl. „hazard ratio“) a hladinu pravděpodobnosti (p); 8) limitace studie a 9) faktory, na které byly výsledky adjustovány.

### 3. VÝSLEDKY DIPLOMOVÉ PRÁCE

#### 3.1.SOUHRNNÉ TABULKY STUDIÍ

Souhrnné tabulky v kapitole Výsledky diplomové práce uvádějí celkem 70 primárních zdrojů sledujících negativní dopady polyfarmakoterapie, které byly identifikovány během literární rešerše za období 2005 - 2015.

Tabulky obsahují celkem 21 (30%) prospektivních, 27 (38,6%) retrospektivních studií (včetně 7 studií případů a kontrol) a 22 (31,4%) průřezových studií. U 49 studií ze 70 (70%) je definována polyfarmakoterapie a jsou definovány kontrolní skupiny pacientů, kteří užívají menší množství léků než senioři s polyfarmakoterapií. Ve 14 (20%) studiích je sice polyfarmakoterapie definována, autoři však již neuvádějí prevalenci pacientů s polyfarmakoterapií. V 7 (10%) případech pak u studií není uvedena ani definice polyfarmakoterapie a rizika polyfarmakoterapie (negativní dopady) nebývají vyjádřeny dichotomicky (u seniorů s/bez polyfarmakoterapie), ale jsou vztaženy k rostoucímu počtu užívaných léčiv.

Vzhledem k věku sledovaných pacientů, tabulka uvádí několik kategorií. Nejčastěji se ve studiích objevuje hranice 65 let, a to u 43 prací (61%), další dolní věkovou hranici představuje věk 70 let a více (N=7; 10% hodnocených studií), 75 let a více (N=6; 9%) a 80 a více let (N=2; 3%). U 12 (17%) studií hranice není uvedena (zahrnují všechny věkové skupiny), nebo mají nižší průměrný věk ve srovnání s výše uvedenými kategoriemi, jsou proto zařazeny v samostatné tabulce č. 3.

Velice heterogenní je v publikovaných studiích vymezení hranice polyfarmakoterapie. Nejčastější hranice polyfarmakoterapie, užívání 5 a více léčiv denně, byla použita u 29 studií (42%). Další nejčastější hranice polyfarmakoterapie v publikovaných studiích jsou uvedeny jako užití 4 a více léčiv denně (N=16, 23%), 6 a více léčiv denně (N=10, 14%), 7 a více léčiv denně (N=3, 4,3%), 8 a více léčiv denně (N=2; 3%) a 10 a více (N=2; 3%). Ve třech pracích byla sledována tzv. „excesivní polyfarmakoterapie“, definovaná jako užití 10 a více léčiv denně. Volně prodejná léčiva a doplňky stravy studie zahrnovaly pouze ojedinele.

V této kapitole věnované výsledkům diplomové práce jsou studie rozděleny do 3 hlavních tabulek, tabulky č. 1, tabulky č. 2 a tabulky č. 3. Tabulka č. 1 shrnuje zpravidla

prospektivní a retrospektivní longitudinální kohortové studie, zaměřené na hodnocení negativních dopadů polyfarmakoterapie v geriatrické populaci, a to u různých skupin dopadů (např. mortalita, pády, četnost hospitalizací) a v různých prostředích zdravotní péče. Je dále rozdělena na tabulku č. 1A (neinstitucionalizovaní pacienti) a č. 1B (institucionalizovaní pacienti).

V tabulce č. 2 jsou uvedeny zejména průřezové studie, které sledují asociace negativních dopadů s polyfarmakoterapií v jednom časovém bodě, nikoliv longitudinálně a nelze u nich stanovit časovou posloupnost, kauzalitu.

Mezi studie zahrnuté v tabulce č.3 jsou dále zařazeny ty studie, které zahrnují všechny věkové kategorie nebo průměrně i mladší skupinu pacientů, nejsou tedy ryze geriatrické.

Celkově všechny studie v tabulkách 1-3 hodnotí data pacientů z vlastních domácností (N=28; 40%), z ambulancí (N=23; 33%), z akutní péče (N=15; 21%), a z ošetrovatelských zařízení dlouhodobé péče, tzv. „nursing homes“ (N=4; 6%).

Všechny tyto hlavní tabulky dále uvádějí u všech studií 1) rok vydání publikace; 2) design studie; 3) věkovou kategorii sledované populace; 4) počet pacientů; 5) definici polyfarmakoterapie; 6) zemi, ve které byla populace sledována; 7) období sběru dat. Kromě základního dělení studií na longitudinální studie u geriatrických nemocných (tabulka č. 1), průřezové studie u geriatrických nemocných (tabulka č. 2) a studie sledující negativní dopady na populacích nezahrnujících pouze geriatrické pacienty (tabulka č. 3), je 70 nalezených studií dále rozděleno v druhé části kapitoly Výsledků dle toho, které negativní dopady sledovaly, tj. na studie sledující úmrtnost u pacientů s polyfarmakoterapií (viz tab. č. 4), vztah polyfarmakoterapie a incidence pádů (tab. č. 5), atd.



Tabulka č. 1A – Kohortové studie zahrnující neinstytucionalizované pacienty

Autor, časopis	Design studie	Věk	Počet pacientů	Polyfarmakoterapie (hranice, prevalence)	Země	Období sledování	Mortalita	Pády	Hosp.	Neurolog. Poruchy	Adheren.	Závratě	Funkce končetin
Domácnosti													
Espino et al., J Gerontol A Biol Sci Med 2006, 61(2):170-175 (12)	Kohortová prospektivní	> 65 let	3 050	≥4; N=384 (12,6%)	Mexiko	1993 - 2001	ano						
Pugh et al., Gerontology 2008, 53(6):445-53 (13)	Kohortová prospektivní	> 65 let	3 050	≥5; N= 384 (21%)	Mexiko	1993 - 1994							ano
Jyrkkä et al., Drugs Aging 2009, 26(12):1039-48 (14)	Kohortová retrospektivní	> 75 let	601	≥6; N=200 (33%)	Finsko	1998 - 2007	ne						
Gassmann et al., J Nutr Health Aging 2009, 13(3):278-82 (15)	Kohortová prospektivní	> 65 let	620	≥4; N= 217 (35%)	Německo	2004 - 2006						ano	
Beer et al., Br J Clin Pharmacol. 2011, 71(4):592-99 (16)	Kohortová prospektivní	>70 let	4260	≥5; N= 1 523 (36%)	Austrálie	1996 - 1999	ano	ano	ano				
Pozzi et al., Pharmacoepidemiol Drug Saf 2010, 19: 954-960 (17)	Kohortová retrospektivní	> 65 let	1 022	≥5; N=126 (12,3%)	Itálie	1995 - 1999	ne		ne				
Richardson et al., Drugs Aging 2011, 28(7):547-60 (18)	Kohortová retrospektivní	> 65 let	12 423	≥5; N=1 586 (13%)	Velká Británie	1993 - 2011	ano/ne						
Reason et al., Fam Pract. 2012, 29 (4):427-32 (19)	Kohortová retrospektivní	> 65 let	3 132	≥5; N=845 (27%)	Kanada	4/2008 - 6/2008			ano				
Gnjidic et al., J Clin Epidemiol. 2012, 6(9):989-95 (20)	Kohortová prospektivní	>70 let	1 705	≥5; N=neuvedeno	Finsko	2005 - 2011	ano	ano		ne			
Nishida et al., Pharmacoepidemiol Drug Saf 2014, 23(7):753-8 (21)	Kohortová retrospektivní	> 65 let	537 387	≥5; N=299 861 (55,8%)	Nový Zéland	2011 - 2012	ano		ano				
Pasina et al., Drugs Aging 2014, 31(4):283-289 (22)	Kohortová prospektivní	> 65 let	79	≥4; N=79 (100%)	Itálie	1/2012 - 4/2012					ano		
Pan HH et al., BMJ Open 2014, 4(3):e004428 (23)	Případ - kontrola	> 65 let	5 933	≥4; N=3 430 (57,8%)	Taiwan	2007 - 2008			ano				
Lafamme et al., PLoS One 2015, 10(3):e0123390 (24)	Případ - kontrola	> 65 let	321 995 (64 399 případů)	≥5; N= neuvedeno	Švédsko	2006 - 2009		ano					
Gómez et al., Gerontology 2015, 61(4):301-9 (25)	Kohortová retrospektivní	> 65 let	5 052	≥6; N=334 (6,6%)	Španělsko	1994 - 2007	ano						
Herr et al., Pharmacoepidemiol Drug Saf 2015, 24(6):637-46 (26)	Kohortová prospektivní	>70 let	2 350	≥5; N=1 205 (53,6%) ≥10; N=311 (13,8%)	Francie	2008 - 2010	ne						

Tabulka č. 1A - pokračování

Autor, časopis		Design studie	Věk	Počet pacientů	Polyfarmakoterapie (hranice, prevalence)	Země	Období sledování	Mortalita	Pády	Hosp.	Neurolog. poruchy	ADR	Disab.
Ambulantní péče													
Monastero et al., Am J Geriatr Psychiatry 2007, 15(1):60-9 (27)		Kohortová prospektivní	> 75 let	718	≥5; N=163 (22,7%)	Švédsko	1987 - 1993				ano		
Lai et al., Medicine (Baltimore) 2010, 89(5):295-9 (28)		Případ - kontrola	> 65 let	11 640	≥5; N=1210 (10,4%)	Taiwan	2005 - 2007		ano				
Lau et al., Am J Alzheimers Dis Other Dement. 2011, 26(8):606-615 (29)		Kohortová prospektivní	> 65 let	1994	≥5; N=971 (48,7%)	USA	2005 - 2009						ano
Jyrkkä et al., Pharmacoepidemiol Drug Saf 2011, 20(5):514-22 (30)		Kohortová prospektivní	> 75 let	294	≥6; N=116 (39,5%), ≥10; N=76 (25,9%)	Finsko	2004 - 2007				ne		
Lai et al., Psychogeriatrics. 2011, 11(3):150-6 (31)		Případ - kontrola	> 65 let	14 135 (2 827 případů)	≥5; N=2958 (20,9%)	Taiwan	2000 - 2008				ano		
Marcum et al., J Am Geriatr Soc. 2012, 60(1):34-41 (32)		Kohortová retrospektivní	> 65 let	678	≥5; N= Neuvedeno	USA	2004 - 2006					ano	
Lai et al., Geriatr Gerontol Int. 2012, 12(3):491-8 (33)		Případ - kontrola	> 65 let	7 135	≥5; N= 2 458 (34,5%)	Taiwan	2000 - 2008				ano		
Kojima et al., Geriatr Gerontol Int. 2012, 12(3):425-30 (34)		Kohortová prospektivní	> 65 let	165	≥5; N=neuvedeno	Japonsko	2006 - 2007		ano				
Ahmed B. et al., PLoS One. 2014, 17;9(11):e112133 (35)		Kohortová prospektivní	> 65 let	1000	≥5; N=704 (70,4%)	Pakistán	4/2012 - 3/2013					ano	
Sganga et al., Geriatr Gerontol Int 2015, 15(2):141-6 (36)		Kohortová prospektivní	> 65 let	480	≥8; N=238 (39,1%)	Itálie	6/2010 - 5/2011	ne		ano			
Wang et al., PLoS One. 2015, 10(11):e042123 (37)		Kohortová prospektivní	> 80 let	1 562	≥6; N=521 (33,3%)	Čína	2009 - 2014	ano	ano		ne	ano	ano
Leiss et al., J Gen Intern Med. 2015, 30(1):17-24 (38)		Kohortová prospektivní	> 65 let	830	≥4; N=417 (50,2%)	Švýcarsko	2009 - 2012					ano	
Wan-Hsuan Lu MS et al., CMAJ 2015, 187(4):130-7 (39)		Kohortová retrospektivní	> 65 let	59 042	≥5; N=16 653 (28,2%)	Taiwan	1/2001 - 10/2011	ne		ano			

Tabulka č. 1B - Kohortové studie zahrnující institucionalizované pacienty

Autor, časopis	Design studie	Věk	Počet pacientů	Polýfarmakoterapie (počet léčiv)	Země	Období sledování	Mortalita	Pády	Hosp. / Rehab.	Neurolog. poruchy	ADR	Doba hosp.
<b>Hospitalizování</b>												
Oliver et al, Drugs aging 2009; 26(6):475-482 (40)	Observační retrospektivní	> 65 let	789	Neuvedeno	Francie	2002 - 2003					ano	
Nobili et al, Eur J Clin Pharmacol 2011, 67(5):507-519 (41)	Kohortová prospektivní	> 65 let	1332	≥5; N=691 (51,9%)	Itálie	1/2008 - 12/2008	ne	ne				ne
Kojima et al, Geriatr Gerontol Int. 2012, 12(4):761-2 (42)	Kohortová retrospektivní	> 65 let	2412	≥6; N= 527 (21,8%)	Japonsko	1995 - 2010					ano	
Tangisuran et al, Drugs Aging 2012; 29(8):669-679 (43)	Observační retrospektivní	> 80 let	560	Neuvedeno	Malajsie	2007 - 2008					ano	
Best et al, Intern Med J 2013, 43(8):912-8 (44)	Průřezová retrospektivní	> 65 let	329	≥5; N=198 (60,2%)	Austrálie	1/2011 - 6/2011			ne			ne
Morandi et al, J Am Med Dir Assoc. 2013, 14(10):761-767 (45)	Kohortová retrospektivní	> 65 let	2 735	≥7; N= neuvedeno	Itálie, USA	1/2004 - 6/2011			ano			
Runganga et al, Clin Interv Aging. 2014 Sep 2;9:1453-62 (46)	Kohortová prospektivní	> 70 let	347	≥5; N=162 (46,7%) ≥10; N=136 (39,2%)	Austrálie	11/2009 - 9/2010		ano				
Hubbard RE et al, Med J Aust. 2015, 202(7):373-7 (47)	Kohortová prospektivní	> 70 let	1220	≥5; N= 635 (52,2%)	Austrálie	2005 - 2010				ano		
<b>Ošetrovatelské zařízení</b>												
Baranzini et al, BMC Health Serv Res 2009, 9:228 (48)	Observační retrospektivní	> 65 let	293	≥4; N= 234 (79,8%)	Itálie	7/2004 - 12/2007		ano				
Onder et al, J Am Med Dir Assoc. 2013, 14(6):450.e7-12 (49)	Kohortová prospektivní	> 65 let	822	≥10; N=114 (13,9%)	Česká republika, Anglie, Finsko, Francie, Německo, Itálie, Nizozemsko, Izrael	2009 - 2011	ano					

Tabulka č. 2 - Průřezové studie

Autor, časopis	Design studie	Věk	Počet pacientů	Polifarmakoterapie (trnitice, prevalence)	Země	Období sledování	Pády	Non-adherence	GIT, nutrice	Deprese / vnitřní zdraví	Závratě	Nerolog. Poruchy	Délka hosp.	ADR	Fyzický stav	Aktuální sledování ledvin
<b>Domácnosti</b>																
Formiga et al., Bone 2008, 43(5)941-944 (50)	Průřezová	>75 let	1 225	Neuvedeno	Španělsko	2004	ano									
Jyrkkä et al., Drugs Aging 2009, 26(6)493-503 (51)	Průřezová	> 75 let	523	≥6, N= 177 (34%)	Finsko	1998 - 2003				ano						
Cárdenas-Valladolid et al., Drugs Aging 2010, 27(8)641-651 (52)	Průřezová	> 65 let	327	≥4, N= 327 (100%)	Španělsko	2009		ne								
Heuberger et al., Drugs Aging 2011, 28(4)315-323 (53)	Průřezová	> 65 let	1100	Neuvedeno	USA	1998 - 2007			ano							
Gnjidje et al., J Clin Epidemiol 2012, 6(9)989-95 (54)	Průřezová	>70 let	1705	≥5, N=neuvedeno	Finsko	2005 - 2011						ne				
Mankam et al., Tohoku J Exp Med 2013, 231(4)299-303 (55)	Průřezová	> 65 let	602	≥4, N= Neuvedeno	Japonsko	2001	ano									
Husson et al., J Nutr Health Aging 2014, 18(1)87-91 (56)	Průřezová	> 65 let	2545	≥4, N= 760 (29,9%)	Francie	2004 - 2009	ano			ano					ano	
Chang VC et al., Am J Epidemiol 2015, 181(7)521-531 (57)	Průřezová	> 65 let	14 881	≥5, N= Neuvedeno	Kanada	12/2008 - 11/2009	ano									
Charlesworth et al., J Gerontol A Biol Sci Med 2015, 70(8): 989 -95 (58)	Průřezová	> 65 let	1520	≥5, N=620 (40,8%)	USA	2009 - 2010			ano							
Alakami et al., J Am Geriatr Soc 2015, 63(6):1254-5 (59)	Průřezová	>70 let	5502	4-6 (31,7%), 7-9 (16,1%), 10 a více (8,7%)	Austrálie	2002				ano/ne						
<b>Ambulantní péče</b>																
Pilotto et al., Eur J Clin Pharmacol 2006, 62(1)65-73 (60)	Průřezová	> 65 let	5 515	Neuvedeno	Itálie	2003			ano							
Kojima et al., Geriatr Gerontol Int 2011, 11(4)438-444 (61)	Průřezová	> 65 let	262	Neuvedeno	Japonsko	2011	ano									
Tsai et al., Am J Geriatr Pharmacother 2012, 10(1)61-8 (62)	Průřezová	> 65 let	193	≥8, N= Neuvedeno	Taiwan	8/2007 - 10/2007		ano								
Freedland et al., Am Pharmacother 2012, 46(9):1188-92 (63)	Chart review	> 65 let	118	≥4, N= 118 (100%)	USA	2012	ano									
Tai Ym Wu et al., Am Acad Med Singapore 2013, 42(7):520-7 (64)	Průřezová	> 65 let	671	≥4, N= Neuvedeno	Taiwan	2010	ano									

Tabulka č. 2 - pokračování

Autor, časopis	Design studie	Věk	Počet pacientů	Polifarmakoterapie (hranice, prevalence)	Země	Období sledování	Pády	Non- adherence	GIT, nutrice	Deprese / vnušování zdraví	Závratě	Nerolog. Poruchy	Délka hosp.	ADR	Fyzický stav	Aktuální sledování ledvín
<i>Aktuální péče</i>																
Schuler et al., Wien Klin Wochenschr 2008; 120(23-24):733-741 (64)	Průřezová	> 75 let	543	≥6; N= 317 (58,4%)	Rakousko	2007	ne	ne					ne	ne		
Sganga et al., J Nur Health Aging 2014; 18(6):616-21 (65)	Průřezová	> 65 let	1 123	≥10; N= 576 (51,3%)	Itálie	6/2010 - 5/2011			ne						ne	
Chao CT et al., Medicine (Baltimore) 2015; 94(31):e1251 (66)	Observační	> 65 let	152	≥2; KVS léčiv = 97(64%)	Taiwan	2014				ano						ano
<i>Ošetrovatelské zařízení</i>																
Order et al., J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2012; 67(6):698-704 (67)	Průřezová	> 65 let	4023	≤5; N= 2 000 (%)	Česká republika, Anglie, Finsko, Francie, Německo, Itálie, Nizozemsko, Izrael	2009 - 2011	ne		ano	ano	ne	ano/ne				
Damián et al., BMC Geriatrics 2013; 13:6 (68)	Průřezová	> 65 let	744	Neuvedeno	Španělsko	1998 - 1999	ano									

Tabulka č. 3 - pologeriatrické studie

Autor, časopis	Design studie	Věk	Počet pacientů	Polyfarmakoterapie (hranice, prevalence)	Země	Období sledování	Pády	Hosp./ rehosp.	ADR	Závratě
<i>Ambulantní péče</i>										
Huang et al., J Gen Intern Med. 2009; 25(2):141-6 (69)	Případ - kontrola	Všechny věkové skupiny	46 946 ( 1 807 případů)	≥7; N= 642 (14%)	USA	1994 - 2003	ano			
Bourgeois et al., Pharmacoevidence Drug Saf 2010; 19(9):901-9 (70)	Kohortová retrospektivní	Všechny věkové skupiny		≥5; N= neuvedeno	USA	1995 - 2005			ano	
Calderón-Larranaga et al., Br J Gen Pract. 2012; 62(605):821-6 (71)	Observační retrospektivní	Všechny věkové skupiny	79 089	≥6; N=19 666 (24,9%)	Španělsko	2008			ano	
Payne et al., Br J Clin Pharmacol. 2014; 77(6):1073-1082 (72)	Kohortová retrospektivní	Všechny věkové skupiny	180 815	4-6; N=19 889(11%) 7-9; N= 10 668(5,9%) ≥10; N=8 316(4,6%)	Velká Británie	4/2006 - 4/2007		ano		
Appleton et al., BMC Fam Pract. 2014; 15:58 (73)	Kohortová retrospektivní	Všechny věkové skupiny	180 815	≥5; N= 1 523 (36%)	Velká Británie	2006 - 2007		ne		
<i>Domácnosti</i>										
Ziere et al., Br J Clin Pharmacol. 2005; 61(2):218-23 (74)	Přířezová	>55 let	6 928	≥4; N= 1407 (20,3%)	Holandsko	1990 - 1993	ano			
Gomez et al., J Nutr Health Aging. 2011; 15(6):490-7 (75)	Přířezová	> 60 let	1 692	≥4; N= 254 (15%)	Austrálie	2005				ano
Richardson et al., Age Ageing 2015; 44(1):90-6 (76)	Kohortová retrospektivní	> 50 let	6 666	≥4; N=1 140 (17%)	Irsko	2009 - 2012	ano/ne			
<i>Akutní péče</i>										
Bennett et al., Drugs Aging 2014; 31(3): 225-232 (77)	Kohortová prospektivní	> 60 let	204	≥5; N= neuvedeno	Austrálie	6/2012 - 3/2013	ano			
Abreu HC et al., Rev Saude Publica 2015; 49:37 (78)	Kohortová prospektivní	> 60 let	221	≥7; N= neuvedeno	Brazílie	3/2013 - 10/2013	ano			
Chiu MH et al., Geriatr Gerontol Int. 2015; 15(7):856-63 (79)	Případ - kontrola	> 50 let	83 případy, 415 kontrol	≥6; N= 73 (88% příp.)	Taiwan	1/2008 - 3/2010	ano			
Picker et al., BMC Health Serv Res 2015; 15:282 (80)	Kohortová retrospektivní	Všechny věkové skupiny	5507	≥6; N= 2 471 (44,8%)	USA	1/2013 - 5/2013		ano		

## **3.2.STUDIE DLE JEDNOTLIVÝCH DOPADŮ POLYFARMAKOTERAPIE**

### **3.2.1. MORTALITA**

Tabulka č. 4 shrnuje studie, které sledují dopad polyfarmakoterapie na mortalitu pacientů. Bylo nalezeno celkem 14 studií s odlišnou metodikou, velikostí populace a typem péče, ve kterém byli pacienti sledováni během určitého časového období. Identifikovali jsme celkem 6 retrospektivních a 9 prospektivních studií. Většina studií (8 ze 14, 57%) potvrzuje zvýšené riziko mortality u pacientů užívajících polyfarmakoterapii za různých podmínek, naopak 6 studií (43%) toto tvrzení vyvrací. Co se týče vymezení polyfarmakoterapie, 9 ze 14 studií zvolilo hranici užívání více jak 5 léčiv denně, u 2 ze 14 užívání 6 a více léčiv denně a u zbylých 3 to bylo více jak 4, 8 a 10 léčiv denně. U 2 studií se poté objevuje druhý mezník, tzv. excesivní polyfarmakoterapie, která představuje užívání více jak 10 léčiv denně. Celkem 9 (64%) studií provádělo sledování přímo u pacientů v domácnostech, 3 (21%) studie v ambulanci lékaře, 1 (7%) během hospitalizace a 1 (7%) v ošetrovatelském zařízení.

V domácnostech potvrzuje 5 z 8 studií (62,5%) vyšší riziko mortality u nemocných s polyfarmakoterapií, v ambulancích pak 2 ze 3 studií nenašly toto riziko zvýšené. Naprostá většina těchto prací zvolila dolní hranici věku 65 let (%). Věk, typ péče a hranice polyfarmakoterapie pravděpodobně nepředstavovaly významné proměnné, protože výsledky se mezi jednotlivými kategoriemi v různých studiích významně neliší. Celkem 13 ze 14 (93%) studií adjustovalo své výstupy na komorbidity a celkové zdraví jedince, věk a pohlaví, u jedné studie nebyla provedena žádná adjustace (39). Skupina pacientů s polyfarmakoterapií a kontrolní skupina byla definována u 13 ze 14 studií (93%), prevalence polyfarmakoterapie v publikovaných studiích byla značně rozdílná.

Ve studii Wanga a kol. z roku 2015, kde byly zahrnuti pouze muži nad 80 let, se potvrdilo nepatrně zvýšené riziko mortality během pěti let sledování (OR=1,06 ; 95% CI (1,00 - 1,15) ;  $p<0,0009$ ). Nutno podotknout, že práce hodnotila pouze muže. Navíc šlo o jedince, kterým byla poskytována nadstandardní péče, individuální programy pod kontrolou specialistů a v době hodnocení ve stabilním zdravotním stavu. Studie nezařazovala pacienty s pokročilými onemocněními, kdy šance na dožití byla menší než 3 měsíce. Hospitalizovaní nemocní byli také vyřazeni. Počet léčiv byl stanoven na základě pravidelně užívaných léčiv a

užívaných „dle potřeby“, zahrnuty byly též vitamínové a minerální suplementy, a polyfarmakoterapie byla hodnocena jako užívání více jak 5 léčiv denně (včetně volně prodejných léčiv). Během sledovací doby počet léčiv stoupal (u 50 % pacientů). Poměr šancí vyjadřující riziko mortality v neadjustované i adjustované analýze byl téměř stejný (OR se pohyboval velice blízko číslu 1, to znamená žádnou nebo velice slabou asociaci mezi počtem užívaných léčiv a mortalitou). Poté dokonce mírně klesal (37).

V kategorii seniorů nad 75 let byla též publikována pouze jedna studie. Sledování bylo rozděleno na 2 fáze (5 a 5 let). V první fázi se ukázalo, že excesivní polyfarmakoterapie byla asociována s mortalitou během 5 let v neadjustované univariační analýze, po adjustaci na potenciální zavádějící faktory však tento výstup nebyl statisticky významný (adjustováno na pohlaví, věk, umístění – doma vs. instituce, zdraví jedince, funkční stav a kognitivní funkce). Polyfarmakoterapie (definována jako 6-9 léčiv užívaných denně) v první fázi nezvyšovala riziko mortality po univariační ani multivariační analýze. V druhé fázi (dalších 5 let) byla v multivariační analýze excesivní polyfarmakoterapie (užívání 10 a více léčiv denně) asociována s vyšší mortalitou (14).

Celkem 3 studie zvolili jako dolní věkovou hranici 70 let (20, 26, 16). U dvou studií se poměry rizik opět pohybovaly velice blízko číslu 1, vyjadřovaly tedy slabou až žádnou asociaci. U práce Herrové a kol., publikované v roce 2015, se častější úmrtí ukázalo až při vymezení excesivní polyfarmakoterapie (nad 10 léčiv). Zde hazard ratio představovalo 1,83, avšak nízká prevalence užívání takového množství léků (u 13,8% populace) poukazuje na možnost zkreslení (26).

Z výše publikovaných studií na starší geriatrické populaci by pravděpodobně mohlo vyplývat, že tito pacienti mají zpravidla stabilní zdravotní stav a riziko mortality je u nich paradoxně nižší než u mladších seniorů. Studie často ze svých průzkumů vyřazují jedince se závažným onemocněním nebo nemocné v terminálním stádiu chorob. Je možné, že tato selekce může způsobovat zkreslení výsledků. Zařazení takových skupin pacientů by však bylo neetické.

U zbylých devíti studií byla dolní věková hranice vymezena na 65 let. Tři z nich poukazují na nepatrně zvýšené riziko mortality (12, 25, 21) a čtyři tento výstup nepotvrdily (36, 39, 17, 41). 2 studie mají více výstupů ohledně mortality a riziko prokazují nebo neprokazují za určitých podmínek nebo u specifické populace (18, 49).



V ambulantní sféře ve studii Sgangové a kol. z roku 2015 bylo sledováno 480 pacientů propuštěných z nemocnice po hospitalizaci následující rok (průběžně po 3, 6 a 12 měsících). Pacienti byli rozděleni do dvou skupin podle počtu užívaných léčiv. Hranice byla stanovena na 8 a více léků užívaných denně, čímž se tato studie poněkud liší od ostatních. Skupina s polyfarmakoterapií se lišila hlavně v komorbiditách (ve smyslu vyššího počtu komorbidit), zejména se to týkalo ischemické choroby srdeční, srdečního selhání a diabetes mellitus 2. typu. Po roce hodnocení se u jedinců s polyfarmakoterapií neukázalo, že počet léčiv by zvyšoval riziko úmrtí (36).

V jiné studii z roku 2015 pod vedením autorky Wan-Hsuan Lu MS a kol., se v retrospektivní analýze dat téměř 60 tisíc ambulantně léčených seniorů během 10 let též nepotvrdilo zvýšené riziko mortality. Oproti předešlé práci v tomto případě byla nižší prevalence polyfarmakoterapie v rámci celé populace (28,2%) a nebyla provedena žádná adjustace analýz. Je možné, že výsledky mohly být v důsledku nedostatečné adjustace zkresleny (39).

Výzkumný kolektiv Pozziho a kol. (2010) sledoval pacienty přímo v jejich domácnostech a nezahrnoval ty, kteří byli umístěni v zařízeních ošetrovatelské péče. Prevalence polyfarmakoterapie byla zde poměrně nízká (12,3%). V bivariantní analýze bylo potvrzeno vyšší riziko mortality u skupiny pacientů s polyfarmakoterapií oproti referenční (méně než 5 léčiv denně). Nicméně, v multiregresní analýze adjustované na pohlaví, věk, komorbiditu a fyzický status nebyla polyfarmakoterapie spojena s vyšší mortalitou. K riziku úmrtí přispívaly právě zmíněné faktory, na které byla analýza adjustována, a po jejich zohlednění již výstupy nebyly statisticky významné (17).

Mortalitou během akutní péče při hospitalizaci se zabývala skupina Nobiliho a kol. (2011). Studie měřila různé výstupy při přijetí a propouštění pacienta včetně přítomnosti polyfarmakoterapie, polymorbidity a komorbidit, sledovala například i změnu počtu léčiv během pobytu v nemocnici. Do studie nebyli zahrnuti pacienti hospitalizovaní v terminálních stádiích závažných onemocnění a se závažným klinickým stavem. Průměrná délka pobytu v nemocnici byla 13 dní. Z výsledků v tabulce vyplývá, že polyfarmakoterapie nezvyšovala riziko úmrtí hospitalizovaných geriatrických nemocných během krátké doby hospitalizace (OR=1,00; 95% CI (0,59 - 1,69) ;  $p < 0,05$ ) (41).

Nižší hranice polyfarmakoterapie, 4 a více léčiv včetně volně prodejných přípravků, byla zvolena ve studii Espina a kol., z roku 2006. Pacienti podstupovali vyšetření každé 2

roky a byli sledováni během 8 let. Zvýšené riziko úmrtí bylo prokázáno u skupiny pacientů s polyfarmakoterapií. V neadjustovaném modelu byla o 51% vyšší mortalita ve srovnání s referenční skupinou (užívání méně jak 4 léčiv denně) a po adjustaci na pohlaví, věk, komorbiditu, sociodemografické faktory a funkční limity, se riziko mortality snížilo na 27%, ale zůstalo statisticky signifikantní ( $HR=1,27$ ; 95% CI (1,04 - 1,56) ;  $p<0,0002$ )). Prevalence polyfarmakoterapie u této studie byla opět poměrně nízká (12,6%) (12).

V retrospektivní analýze zdravotnických dat 537 387 pacientů starších 65 let se posuzoval dopad polyfarmakoterapie (zde více jak 5 léčiv denně) a DBI („drug burden index“, indexu lékové zátěže na úmrtnost pacientů). Jedinci s polyfarmakoterapií měli zároveň vyšší pravděpodobnost DBI, tedy zvýšenou pravděpodobnost anticholinergní a sedativní zátěže medikace v porovnání se skupinou bez polyfarmakoterapie. Výsledky studie ukazují, že vystavení těmto dvěma faktorům nezávisle na sobě zvyšovalo riziko úmrtí u těchto pacientů. V multivariačním modelu tedy polyfarmakoterapie zvyšovala riziko mortality ( $HR=1,66$  ; 95%CI (1,59 - 1,73);  $p<0,05$ ) a pokud pacient byl současně vystaven lékovému režimu s vyšším DBI, poté toto riziko dále stoupalo ( $HR=1,66$  ; 95% CI (1,59 - 1,73) ;  $p<0,05$ ) (21).

Podstatné výsledky přinesla dlouholetá práce i kolektivu Richardsonové a kol. z roku 2011, která sledovala jak institucionalizované tak neinstitucionalizované pacienty a zaznamenávala mortalitu během 18 let. V rámci zkoumané populace byly vytvořeny dvě hlavní porovnávací skupiny (s hranicí 5 léčiv užívaných denně). Pacienti s polyfarmakoterapií byly častěji polymorbidní a institucionalizovaní s projevy různých stupňů disability. Jak je patrné z tabulky, nejsilnější asociace mortality s polyfarmakoterapií se ukázala v krátkém úseku sledování (do 2 let). Během dalšího sledování (2-5, 5-10 let) riziko mortality klesalo a v intervalu od 10-18 let se stalo nevýznamným. Studie zvlášť sledovala mortalitu u mužů a žen. U žen bylo riziko mortality mírně nižší než u mužů (18).

Data z ošetrovatelských zařízení poskytuje multicentrická studie Ondera a kol. z roku 2013, kdy se během jednoho roku sledovala poněkud specifická skupina pacientů s těžkými kognitivními dysfunkcemi (CPS. tzv. „cognitive performance scale“ větší nebo rovno 5, což odpovídá pacientům s těžkou demencí). Výsledky ukazují, že vyšší úmrtnost byla zaznamenána pouze u skupiny s polyfarmakoterapií s nízkou šancí na dožití dle ADEPT skóre (z angl. „The Advanced Dementia Prognostic Tool“) ( $HR=2,19$  ; 95% CI(1,15 - 4,17) ;

$p < 0,05$ ). Mortalita se nepotvrdila u pacientů s lepším zdravotním stavem i když užívali více jak 10 léčiv (49).

Z výsledků výše uvedených studií vyplývá, že v průzkumech prováděných na mladší geriatrické populaci (65 let a více) je riziko mortality poměrně vyšší než u starších populací. Na druhou stranu, některé práce nepotvrzují vyšší riziko mortality u pacientů s polyfarmakoterapií. Z tabulky můžeme vidět, že studie zahrnující mladší populaci seniorů mají daleko větší sledované kohorty a prevalence polyfarmakoterapie byla u těchto pacientů nižší ve srovnání těmi, které sledují starší jedince. Je pravděpodobné, že z těchto důvodů mohlo dojít k určitému zkreslení výsledků. Současně je pravděpodobné, že u vyšších věkových kategorií mohou přežívat skupiny jedinců, kteří jsou proti polyfarmakoterapii odolnější, a naopak mohla být již před započítáním studie vyšší mortalita u skupiny křehkých nemocných s polyfarmakoterapií. Opět i zde hraje významnou roli adjustace analýz na různé zavádějící faktory a nadměrná selekce pacientů v některých pracích.

Tabulka č. 4 – Vliv polyfarmakoterapie na mortalitu seniorů

Autor, časopis	Design studie	Věk	Počet pacientů	Polyfarmakoterapie (hranice, prevalence)	Rozdíl mezi porovnávanými skupinami (KVS, disabilita)	Země	Období	Typ péče	Časový údaj	Positivní výsledek	Negativní výsledek	Limity studie	Adjustace
Espino et al., J Gerontol A Biol Sci Med 2006, 61(2):170-175 (12)	Kohortová prospektivní	> 65 let	3 050	≥4; N=384 (12,6%)	Komorbidity (KVS, disabilita)	Mexiko	1993 - 2001	Doménosti	8 let	HR=1,27; 95% CI (1,04-1,56); p<0,0002	-	Subjektivní výpovědi pacientů, rozhovor, PIMs, DI	Věk, pohlaví, komorbidita, disabilita
Gómez et al., Gerontology 2015, 61(4):301-9 (25)	Kohortová retrospektivní	> 65 let	5 052	≥6; N=334 (6,6%)	Komorbidity, počet léků	Španělsko	1994 - 2007	Doménosti	13 let	HR=1,83; 95% CI (1,51-2,21); p<0,001	-	Subjektivní výpovědi pacientů, nízká prevalence polyfarm, ztrátová populace	Věk, pohlaví, komorbidita, Parkinsonova choroba
Nishioka et al., Pharmacoepidemiol Drug Saf 2014, 23(7):753-8 (21)	Kohortová retrospektivní	> 65 let	53 738	≥5; N=299 861 (55,8%)	Počet léků, DBI	Nový Zéland	2011 - 2012	Doménosti	1 rok	HR=1,66; 95% CI (1,59-1,73); p<0,05	-	Krátká doba sledování, vliv DBI	Pohlaví, CDS, emálie, věk
Gnjatic et al., J Clin Epidemiol 2012, 65(9):989-95 (20)	Kohortová prospektivní	> 70 let	1 705	≥5; N=neuváděno	Počet léků	Finsko	2005 - 2011	Doménosti	5 let	OR=1,09; 95% CI (1,04-1,15); p<0,0009	-	Nejasná kauzality	Neuváděno
Beer et al., Br J Clin Pharmacol 2011, 71(4):592-99 (16)	Kohortová prospektivní	> 70 let	4 260	≥5; N=1 523 (3,6%)	Počet léků	Austrálie	1996 - 1999	Doménosti	4,5 roku	HR=1,04; 95% CI (1,00-1,07); p=0,046	-	Zahrnutí pouze mužů	Věk, CCI, vzdělání, kouření, hypertenze, fyzický výkon
Wang et al., PLoS One 2015, 10(11):e042123 (37)	Kohortová prospektivní	> 80 let	1 562	≥5; N=1 093 (70%)	Počet léků	Čína	2009 - 2014	Ambulantní péče	5 let	OR=1,06; 95% CI (1,00-1,15); p<0,0009	-	Pouze muži, široký rozsah počtu léků	Věk, typ léků, komorbidity
Richardson et al., Drugs Aging 2011, 28(7):547-60 (18)	Kohortová retrospektivní	> 65 let	12 423	≥5; N=1 586 (13%)	Počet léků, komorbidity, institucionalizace	Velká Británie	1993 - 2011	Doménosti	0-2, 2-5, 5-10, 10-18 let	HR=1,94; 95% CI (1,59-2,37); p<0,001 (0-2 let) HR=1,66; 95% CI (1,40-1,98); p<0,001 (2-5 let) HR=1,23; 95% CI (1,01-1,50); p<0,001 (5-10 let)	HR=0,91; 95% CI (0,69-1,20); p<0,001 (10-18 let)	Terminální stádia nemocí/nezohledněny, disabilita, komorbidity málo pacientů s polyfarm.	Věk, kouření, instituce, nemoci/nezohledněny, disabilita, komorbidity
Herr et al., Pharmacoepidemiol Drug Saf 2015, 24(6):637-46 (26)	Kohortová prospektivní	> 70 let	2 350	≥5; N=1 205 (53,6%) ≥10; N=311 (13,8%)	Počet léků, léčivost	Francie	2008 - 2010	Doménosti	2,5 roku	HR=1,83; 95% CI (1,28-2,62); p<0,05 pro ≥10 léků	HR=1,25; 95% CI (0,94-1,67); p<0,01 5-9 léků	Dobrovolná účast (zdravější jedinci)	Pohlaví, věk, komorbidity, kogn. dysfunkce, disabilita
Jyrkkä et al., Drugs Aging 2009, 26(12):1039-48 (14)	Kohortová retrospektivní	> 75 let	601	≥6; N=200 (33%)	Institucionalizace, kognitivní, zdravotní status	Finsko	1998 - 2007	Doménosti	10 let	HR=2,23; 95% CI (1,21-4,12); p<0,05 pro 10 a více léků	HR=1,57; 95% CI (0,90-2,72); p<0,01 6-9 léků	Komorbidity nesledovány, malý počet pacientů	pohlaví, věk, instituce, zdravotní jedince, funkční, kognitivní status
Nobili et al., Eur J Clin Pharmacol 2011, 67(5):507-519 (41)	Kohortová prospektivní	> 65 let	1 332	≥5; N=691 (51,9%)	Počet léků	Itálie	1/2008 - 12/2008	Akutní péče	13 dní během hosp.	-	OR=1,00; 95% CI (0,59-1,69); p<0,05	Mortalita během hosp.	Věk, pohlaví, komorbidity, počet léků při přijetí
Sganga et al., Geniatr Gerontol Int 2015, 15(2):141-6 (36)	Kohortová prospektivní	> 65 let	480	≥8; N=238 (49,6%)	Komorbidity (ICH, SS, AIM, diabetes)	Itálie	2010 - 2011	Ambulantní péče	1 rok po propuštění	-	OR=0,89; 95% CI (0,41-1,9); p=0,16	Krátká doba sledování, malý počet pacientů, závažnost nem., diabetes	Věk, pohlaví, CCI, kardiovaskulární nem., diabetes
Wan-Hsuan Lu MS et al., CMAJ 2015, 187(4):130-7 (39)	Kohortová retrospektivní	> 65 let	59 042	≥5; N=16 653 (28,2%) N=2 142 (3,6%)	Počet léků	Taiwan	2001 - 2011	Ambulantní péče	10 let	-	OR=0,97; 95% CI (0,93 - 1,01); p=0,1	non-adherence, vliv OTC, alkoholu, tabulku nesledován	Neuváděno
Pozzi et al., Pharmacoepidemiol Drug Saf 2010, 19:954-960 (17)	Kohortová prospektivní	> 65 let	1 022	≥5; N=126 (12,3%)	Počet léků	Itálie	1995 - 1999	Doménosti	4 roky	HR=2,21; 95% CI (1,69-2,91); p<0,001 (bivariantní analýza)	MA: HR=1,2; 95% CI (0,89-1,6); p=0,238 (multiregresní analýza)	malý počet pacientů, ztrátová populace	Pohlaví, věk, komorbidity, disabilita
Order et al., J Am Med Dr Assoc. 2013, 14(6):450.e7-12 (49)	Kohortová prospektivní	> 65 let	822	≥10; N=114 (13,9%)	Šance na dožítí pacientů s těžkými kognitivními dysfunkcemi	Multicentrická	2009 - 2011	Péče v ošetrovateckém zařízení	1 rok	HR=2,19; 95% CI (1,15-4,17); p<0,05 upac. s nízkou šancí na dožítí	HR=1,10; 95% CI=0,71-1,71; p=0,05 u pac. s vyšší šancí na dožítí	Krátká doba sledování, specifická populace	Věk, pohlaví, země, bolest, dyspnoe, počet nemocí

PIMS = potenciálně nevhodná léčiva, DI= lékové interakce, CDS= Comorbidity-Disease Score, DBI= Drug Burden Index, CCI= Charlson Comorbidity index, OTC= volně prodejná léčiva

### 3.2.2. INCIDENCE PÁDŮ

Tabulka č. 5 shrnuje současné publikace, které sledují riziko pádů u geriatrických pacientů s polyfarmakoterapií. Obsahuje celkem 21 studií a je dále rozdělena na 2 části. V první části (tab. 5A) jsou zahrnuty kohortové (longitudinální) studie zahrnující pouze seniory nad 65 let. V druhé části (tab. 5B) jsou uvedeny průřezové studie, u kterých není jasná časová souvislost, a proto u nich není prokázána kauzalita mezi polyfarmakoterapií a pády. V tabulce jsou pak dále uvedeny studie, které nejsou ryze geriatrické a mají poměrně nižší věk pacientů ve srovnání s ostatními pracemi, poukazují však též na zvýšené riziko pádů ve svých výsledcích. Jak je z tabulky patrné, téměř všechny studie (95%) potvrzují asociaci mezi pády a polyfarmakoterapií, avšak liší se svým provedením (metodika, doba sledování, velikost populace, vymezení polyfarmakoterapie atd.) a nelze je objektivně porovnávat. Pouze 1 studie (5%) z ošetrovatelského zařízení nenašla asociaci mezi pády a polyfarmakoterapií. Vymezenou hranici polyfarmakoterapie a stanovenou kontrolní skupinu mělo 10 z 21 studií (48%).

Nejčastěji byl výzkum prováděn přímo v domácnostech u pacientů, kde na základě validovaných dotazníků proškolený personál zaznamenával incidenci pádů. Takové sledování představuje 8 z 21 studií (38%). Dále v 6 (29%) případech byly dopady polyfarmakoterapie sledovány v ambulancích lékařů, 4 (19%) během hospitalizace v nemocnici, 1 (5%) po hospitalizaci (postakutní péče) a 2 (10%) v ošetrovatelském zařízení. Co se týče věkové kategorizace, tabulka uvádí několik skupin. U 10 (48%) studií autoři zahrnovaly pacienty starší 65 let, ve 3 případech (14%) je tato hranice dokonce vyšší – 70 a 75 let. Nižší hranice jsou uvedeny v poslední části tabulky, jak bylo uvedeno výše. Důležitý faktor při posuzování četnosti pádů představují tzv. vnější faktory (okolní prostředí, nábytek atd.), které však byly brány v potaz jen u 1 z 20 studií.

Co se týče vymezení polyfarmakoterapie, studie hodnotící vliv polyfarmakoterapie na pády nejčastěji využívaly hranici 4 a více léčiv denně (N=7, 33%) a 5 a více léčiv užívaných denně (N=8, 38%). Méně často byla využita hranice 6 a více léčiv (N=1, 5%) a 7 a více léčiv užívaných denně (N=2, 10%). Ve třech pracích polyfarmakoterapie definována není, rizikový faktor pro pády je uveden jako celkový počet léčiv (N=3, 14%).

V oblasti akutní péče, tedy tam, kde byly pády zaznamenávány během hospitalizace nebo jako důvod hospitalizace byly identifikovány celkem 4 studie. Adjustované poměry

šancí (OR) nabývaly hodnot od 1,7 po 4,50. Nejnižší riziko bylo zaznamenáno u studie autora Bennett a kol. z roku 2014 , která zahrnovala 204 pacientů starších 65 let přijatých do nemocnice z důvodu pádu. Pád však nesměl být způsoben vnějšími faktory prostředí, které by dávaly falešnou asociaci s polyfarmakoterapií. Autoři potvrdili, že počet léčiv (zde více jak 5) signifikantně zvyšoval riziko pádu s následnou hospitalizací. Výstup byl adjustován na věk, pohlaví, komorbiditu, ADL a IADL (disabilitu). Pády však nebyly asociovány pouze s polyfarmakoterapií. Autoři také upozorňují na časté používání léčiv zvyšující riziko pádu („FRIDs“ = fall risk increasing drugs) a možné lékové interakce (77).

Nejvyšší riziko zaznamenala studie Abreua a kol. z roku 2015 u hospitalizovaných nemocných s polyfarmakoterapií (RR=4,42 ; 95% CI (1,77 - 11,05) ;  $p < 0,001$ ) v multiregresní analýze výsledků. Je zde také zdůrazněn výrazný podíl rizikových léčiv přispívajících k pádu (zejména anxiolytika a antipsychotika). K dalším významným rizikovým faktorům pádů včetně polyfarmakoterapie lze uvést polymorbiditu, močovou inkontinenci, zhoršenou mentální kapacitu a poruchy chůze a stability (78).

Podobné výsledky přinesla také studie případů a kontrol z roku 2015. Riziko pádu zde bylo o něco nižší, avšak autoři pracovali s odlišnou metodikou, zahrnovali mladší pacienty a použili nižší hranici polyfarmakoterapie (více jak 6 léčiv denně) než v předchozí analýze. U případů byla také častěji používána riziková léčiva se sedativním účinkem (např. tricyklická antidepresiva, benzodiazepiny, analgetika anodyna) a pády mohly být navozeny nežádoucími účinky těchto léčiv. Také užívání diuretik u starších pacientů může způsobit vyšší frekvenci močení, a jak uvádí studie (Chiu MH a kol., 2015), 41% pádů se odehrávalo právě na toaletách nebo v koupelně. Diuretika mohou též vyvolat nerovnováhu elektrolytů a tím přivodit např. arytmie a synkopy. Nežádoucí účinky těchto skupin léčiv mohou zvyšovat riziko pádu. Navíc se jedná o hospitalizované pacienty, kteří jsou v naprosté většině v horším zdravotním stavu a náchylnější k nežádoucím účinkům než senioři, kteří žijí v domácnostech. Přes uvedená fakta, výsledky této práce zůstaly statisticky signifikantní i po adjustaci na problémy týkající se potenciálně nevhodných léčiv (79).

Poměrně vysoké riziko pádů bylo zjištěno u pacientů propuštěných z nemocnice, které sledovala studie Rungangové a kol., publikovaná v roce 2014, 12 týdnů po hospitalizaci. Z tabulky můžeme vidět, že výsledky jsou zvláště pro polyfarmakoterapii a pro excesivní polyfarmakoterapii, definovanou jako užívání více jak 10 léků denně. Překvapivé je, že druhý výstup nebyl statisticky významný a proto asociaci potvrzuje pouze polyfarmakoterapie

(definována jako 5-9 léčiv denně). Geriatřičtí pacienti s polyfarmakoterapií zároveň častěji trpěli více onemocněními najednou (diabetes mellitus, ischemická choroba srdeční nebo deprese byly velice časté komorbidity). Při posuzování pádů nebyly brány v potaz vnější faktory prostředí, což představuje velkou limitaci této studie (47).

Z výše uvedených studií lze předpokládat, že u geriatrických hospitalizovaných pacientů s polyfarmakoterapií je riziko pádu vyšší ve srovnání s pacienty neinstitucionalizovanými. Z výsledků studií můžeme vyvozovat, že věková hranice představuje faktor ovlivňující riziko pádu (u starších 65 let se studie ukazuje nižší riziko než u průměrně mladší populace). U mladších populací však byla hranice polyfarmakoterapie posunuta k 6 a 7 léčiv užívaných denně a tím se zvyšuje pravděpodobnost podávání rizikového léčiva v medikaci. Bohužel studie neuvádí prevalenci polyfarmakoterapie, zahrnují malý počet pacientů a výzkum byl prováděn v jednotlivých nemocnicích, kde může být rozdílný přístup ke geriatrickým pacientům a odlišná medikace. Další zkreslení výsledků by mohlo být způsobeno nedostatečnou adjustací výstupů na vnější faktory (prostředí v nemocnici, uklouznutí v koupelně apod.) a onemocnění, které ovlivňuje stabilitu a chůzi geriatrických pacientů.

Současná data z ambulancí poskytují celkem 6 studií, z toho 2 mají metodiku případ-kontrola, 1 je kohortová prospektivní a 2 práce mají charakter průřezových studií. Jak vyplývá z výsledků v tabulce, lze tvrdit, že riziko pádů je zde nižší v porovnání se situací v akutní péči.

Nejvyšší riziko uvedla studie Kojimy a kol. z roku 2012 (OR=4,50 ; 95% CI (1,66 - 12,2) ;  $p < 0,005$ ) během dvou let. Nevýhodou této práce a taky její limitací je malá populace pacientů, pouze 165. Navíc ani neznáme konkrétní počet pacientů, kteří užívali polyfarmakoterapii (34).

Podstatné výsledky přinesla studie případů a kontrol (Lai a kol., 2010) s poměrně velkou sledovanou populací (N= 13 968). Z výstupů je jasně vidět stupňující se riziko pádů se zvyšujícím se počtem léčiv. Ačkoliv se případy s kontrolami shodovali ve většině parametrů, přesto kontroly byly o něco mladší a riziko bylo vyšší u žen a starších jedinců. U případů se pozorovalo vyšší užívání léčiv tlumících centrální nervový systém, a proto i zde se potvrzuje možný vliv nežádoucích účinků přispívajících k pádu (28).

Studie Huang a kol., zahrnující pouze diabetiky ze všech věkových skupin, porovnávala ve svých výstupech populaci mladších (65 let a méně) a starších (nad 65 let) jedinců. U seniorů bylo riziko pádu překvapivě nižší v porovnání s mladší populací. Pacienti, kteří upadli po dobu sledování, byli častěji starší, měli diagnostikované komplikace diabetu a užívali více kardiovaskulární léčiva a léčiva tlumící CNS (69).

U pacientů sledovaných v domácnostech je riziko nejmenší v porovnání s ostatními studiemi. V tabulce je obsaženo celkem 8 studií, z toho 5 je průřezových (62,5%), 2 prospektivní (25%) a 1 (12,5%) retrospektivní. Poměry šancí sledující riziko pádu u pacientů s polyfarmakoterapií dosahovaly hodnot od 1,07 po 2,6. Nejnižší riziko uvádí studie Gnjdíkové a kol. (2012) a nejvyšší průřezová studie Mizukamiho a kol. (20, 55).

Kolektiv autorů Richardsonové a kol. studoval vztahy mezi polyfarmakoterapií a pády a vliv dvou farmakologických skupin – antidepresiv a benzodiazepinů (jako součást lékového režimu pacienta s polyfarmakoterapií). Pozitivní výstup se ukázal pouze u pacientů užívajících polyfarmakoterapii, která tato léčiva obsahovala. Pokud tato riziková léčiva nebyla přítomna v lékovém režimu pacienta, asociace nebyla potvrzena. Ačkoliv průměrný věk populace této studie byl poměrně nižší, výsledky ukazují na významný vliv jednotlivých skupin léčiv u skupiny pacientů s polyfarmakoterapií. S vyšším počtem léků významně stoupá pravděpodobnost, že se rizikové skupiny léčiv budou vyskytovat v lékovém režimu seniora (76).

Z výsledků výše uvedených studií se ukazuje, že u pacientů s polyfarmakoterapií sledovaných v domácnostech nebo v ambulancích lékaře je riziko pádu viditelně nižší než u institucionalizovaných (hospitalizovaných nebo umístěných do ošetrovatelského zařízení). Tito nemocní jsou oproti institucionalizovaným v lepším zdravotním stavu, užívají zpravidla méně léčiv a pravděpodobně proto je u nich riziko pádu nižší, ačkoliv užívají polyfarmakoterapii. Ze závěrů studií lze též předpokládat významný vliv určitých rizikových skupin léčiv a jejich nežádoucích účinků, které k pádu přispívají.

Druhá část tabulky (tab. č. 5B) uvádí celkem 9 průřezových studií, z toho všechny prokazují asociaci polyfarmakoterapie s pády u geriatrických pacientů. Jelikož se jednalo o průřezové studie, nemůžeme prokázat kauzalitu této asociace. Studie totiž zaznamenávají pády, které se staly v minulosti, a není jasné, zda polyfarmakoterapie předcházela pádu nebo v důsledku pádu a komplikací byl pacientovi předepsán vyšší počet léčiv. V diplomové práci jsou průřezové studie uvedeny pouze jako práce, které pouze podporují výsledky kohortových



studií. U 3 z nich je prevalence polyfarmakoterapie v populaci neznámá (55, 57, 64). U 3 pak ani není polyfarmakoterapie definována, ve svých výsledcích uvádějí pouze počet léčiv jako jeden z faktorů přispívající ke zvýšené incidenci pádů (50, 61, 63).

Freeland a kol. zahrnul pouze pacienty s polyfarmakoterapií, kteří zároveň už alespoň jednou upadli za poslední rok a zjišťovalo se, jakou roli hraje zvyšující se počet léčiv na riziko pádu. Studie uvádí, že s každým dalším léčivem (od 4 léčiv užívaných denně) se zvyšuje riziko přibližně o 14% (63). Téměř všechny studie používají hranici polyfarmakoterapie jako užívání 4 a více léčiv, což je v porovnání s kohortovými nižší, poměry šancí v těchto případech také dosahují daleko menších čísel.

Tabulka č. 5A – Vliv polyfarmakoterapie na incidenci pádů u seniorů

Autor, časopis	Design studie	Věk	počet pacientů	Polyfarmakoterapie (hranice, prevalence)	Rozdíly mezi skupinami	Země	Období	Typ péče	Časový údaj	Positivní výsledek	Negativní výsledek	Limity	Adjustace
Rungtunga et al., Clin Interv Aging 2014; 2(9):1453-62 (47)	Kohortová prospektivní	> 70 let	347	≥5; N=162 (46,7%); ≥10; N=136 (39,2%)	Počet léčiv, komorbidity	Austrálie	11/2009 - 9/2010	Akutní péče	12 týdnů po propuštění	OR=4,69 ; 95% CI (1,06-20,68) ; p<0,05 (5-9 letův)	OR=2,34 ; 95% CI (0,50-10,84) ; p<0,05 (≥10 letův)	Nepřesné výsledky, vnější faktory pádů, vliv rizikových léčiv	Neuvedeno
Kojima et al., Geriatr Gerontol Int. 2012;12(3):425-30 (34)	Kohortová prospektivní	> 65 let	165	≥5; N=neuvedeno	Počet léčiv, komorbidity	Japonsko	2006 - 2007	Ambulantní péče	2 roky	OR=4,50 ; 95% CI (1,66-12,2) ; p<0,005	-	Malý počet pacientů, subjektivní výpovědi	Věk, pohyblivost, osteoporóza, počet komorbidit
Lai et al., Medicine (Baltimore) 2010; 89(5):295-9 (28)	Případ - kontrola (vložená)	> 65 let	13 968	(6-7)N=1210 (10,4%) (8-9)N=119 (1,0%) (≥10)N=52 (0,5%)	Případ - zborníková kyčelního kloubu	Taiwan	2005 - 2007	Ambulantní péče	2 roky před incidentem	OR=3,21 ; 95% CI (2,77-3,73)p<0,0001 (5-7 letův) OR=5,54 ; 95% CI (3,77-8,13)p<0,0001 (8-9 letův)	-	kontroly mladší doba sledování, multimorbidita, FRIDs	Neuvedeno
Gjokjelle et al., J Clin Epidemiol 2012; 6(9):989-95 (20)	Kohortová prospektivní	> 70 let	1705	≥5; N=neuvedeno	Počet léčiv	Finsko	2005 - 2011	Domácí péče	4 roky	OR=1,07 ; 95% CI (1,03-1,12) ; p=0,0002	-	Nejasná kauzalita	Neuvedeno
Lafontaine et al., PLoS One 2015; 10(3):e0123390 (24)	Případ - kontrola	> 65 let	386 394	≥5; N= neuvedeno	Počet léčiv	Švédsko	2006 - 2009	Domácí péče	3 roky	OR=1,41 ; 95% CI (1,34-1,48) ; p<0,05	-	Vliv rizikových léčiv	CCI, počet hospitalizací, počet FRIDs
Banazini et al., BMC Health Serv Res 2009; 9:228 (48)	Observační retrospektivní	> 65 let	293	≥4; N= 234 (79,8%)	Počet léčiv	Itálie	7/2004 - 12/2007	Ošetřovatelské zařízení	3 roky	OR=4,4 ; 95% CI (1,2-15,36) ; p=0,024	-	Nejasná kauzalita	Věk, pohyblivost, komorbidity, kognitivní status
Bennett et al., Drugs Aging 2014; 31(3): 225-232 (77)	Kohortová prospektivní	> 60 let	204	≥5; N=neuvedeno	Počet léčiv	Austrálie	6/2012 - 3/2013	Postakutní péče	2 měsíce	OR=1,7 (95%CI=1,3-2,1)p<0,05	-	Vliv dávk, non-adherence, doba hospitalizace,	Věk, pohyblivost, disabilita
Abreu HC et al., Rev Saude Publica 2015; 49:37 (78)	Kohortová prospektivní	> 60 let	221	≥7; N= neuvedeno	Pády, počet léčiv	Brazílie	3/2013 - 10/2013	Akutní péče	Během hospitalizace	RR=4,42 ; 95% CI (1,77-11,05) ; p<0,001	-	Vnější faktory	Neuvedeno
Richardson et al., Age Aging 2015; 44(1):90-6 (76)	Kohortová retrospektivní	> 50 let	6 666	≥4; N=1 140 (17%)	Počet léčiv	Irsko	2009 - 2012	Domácí péče	2 roky	IRR=1,6 ; 95% CI (1,19-2,15) ; p<0,02 (antidepresiva) RR=0,91 ; 95% CI (0,73-1,13) ; p<0,03 (bez benzodiazepinů)	IRR=0,99 ; 95% CI (0,82-1,18) ; p<0,02 (bez antidepresiv) RR=0,91 ; 95% CI (0,73-1,13) ; p<0,03 (bez benzodiazepinů)	Nízký věk pacientů	Neuvedeno
Chiu MH et al., Geriatr Gerontol Int. 2015; 15(7):856-63 (79)	Případ - kontrola (vložená)	> 50 let	498	≥6; N= 73 (14,7%)	Případ - pád, počet léčiv	Taiwan	1/2008 - 3/2010	Akutní péče	Během hospitalizace	OR=3,08 ; 95% CI (1,37-6,96) ; p=0,006	-	Kognitivní status, disabilita, faktory prospívající, délka užívání	Věk, pohyblivost, pobyt před pádem, riziková léčiva
Huang et al., J Gen Intern Med. 2009; 25(2):141-6 (69)	Případ - kontrola (vložená)	Všechny věkové skupiny	48 753	≥7; N= 642 (14,15%)	Počet léčiv, věk	USA	1994 - 2003	Ambulantní péče	5 let (pády)	HR=1,39 ; 95% CI (1,14-1,70) ; p<0,01	-	Subjektivní výpovědi pacientů, charakteristika skupiny	Pohyblivost, věk, nasa, kouření, alkohol, délka diabetu, neuropatie, amputace, kardiovaskulární onemocnění

FRIDs= Fall Risk Increasing Drugs, CCI= Charlson Comorbidity Index

Tabulka č. 5B – Vliv polyfarmakoterapie na incidenci pádů u seniorů - průřezové studie

Autor	Design studie	Věk	Počet pacientů	Polyfarmakoterapie (hranice, prevalence)	Země	Období	Typ péče	Pozitivní výsledek	Negativní výsledek
Tai Yin Wu et al., Ann Acad Med Singapore 2013, 42(7):320-7 (64)	Průřezová	> 65 let	671	≥4; N=	Taiwan	2010	Ambulantní péče	OR=2,18 ; 95%CI (1,20 - 3,95) ; p<0,05 (Pád v uplynulém roce)	-
Freeland et al., Ann Pharmacother. 2012, 46(9):1188-92 (63)	Chart review	> 65 let	118	≥4; N= 118 (100%)	USA	2012	Ambulantní péče	OR=1,14 ; 95% CI (1,02 - 1,27) ; p=0,027 (počet léků)	-
Kojima et al., Geriatr Gerontol Int. 2011, 11(4):438-444 (61)	Průřezová	> 65 let	262	Neuvečeno	Japonsko	2011	Ambulantní péče	OR=1,23 ; 95% CI (1,08 - 1,41) ; p <0,05 (počet léků)	-
Husson et al., J Nutr Health Aging. 2014, 18(1):87-91 (56)	Průřezová	> 60 let	2545	≥4; N= 760 (29,9%)	Francie	2004 - 2009	Domácí péče	OR=1,66 ; 95% CI (1,02 - 2,71) ; p=0,04 (Pád v minulosti)	-
Ziere et al., Br J Clin Pharmacol. 2005, 61(2):218-23 (74)	Průřezová	>55 let	6 928	≥4; N= 1407 (20,3%)	Holandsko	1990 - 1993	Domácí péče	OR=1,6 ; 95%CI (1,1 - 2,1) ; p=0,008 (Pád v uplynulém roce)	-
Mizakami et al., Toboku J Exp Med. 2013, 231(4):299-303 (55)	Průřezová	> 65 let	602	≥4; N= Neuvečeno	Japonsko	2001	Domácí péče	OR=2,6 ; 95% CI (1,1 - 6,6) ; p <0,05 (Pád v uplynulém roce)	-
Chang VC et al., Am J Epidemiol. 2015, 181(7):521-531 (57)	Průřezová	> 65 let	14 881	≥5; N= neuvečeno	Kanada	12/2008 - 11/2009	Domácí péče	OR=1,36 ; 95% CI (1,02 - 1,82) ; p<0,05	-
Formiga et al., Bone 2008, 43(5):941-944 (50)	Průřezová	>75 let	1 225	Neuvečeno	Španělsko	2004	Domácí péče	OR=1,12 ; 95% CI (1,07 - 1,18) ; p <0,0001 (Počet léků)	-
Damán et al., BMC Geriatrics 2013, 13:6 (68)	Průřezová	> 65 let	744	Neuvečeno	Španělsko	1998 - 1999	Péče v ošetrovateckém zařízení	RR=1,07 ; 95% CI (0,95 - 1,21) ; p<0,05 (počet léků)	-
Order et al., J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2012, 67A(6):698-704 (67)	Průřezová	> 65 let	4023	≥5; N= 2 000 (%)	Česká republika, Anglie, Finsko, Francie, Německo, Itálie, Nizozemsko, Izrael	2009 - 2011	Péče v ošetrovateckém zařízení	-	OR=1,10 (95%CI=0,82 - 1,48) ; p>0,05

### 3.2.3. POČET HOSPITALIZACÍ A REHOSPITALIZACÍ

Tabulka č. 6 uvádí studie, které se zabývají četností hospitalizací nebo rehospitalizací u pacientů s polyfarmakoterapií ve srovnání se skupinami s nižším počtem léčiv v medikaci. Obsahuje celkem 12 studií, z toho 4 (33%) prospektivních a 8 (66%) retrospektivních, 1 představuje studii případů a kontrol. Většina studií zahrnovala geriatrické pacienty starší 65 let ( $N=8$ , 66%), v jedné (8%) je populace starší 70 let a 3 (25%) sledovaly všechny věkové skupiny, včetně seniorů. Co se týče vymezení polyfarmakoterapie v těchto pracích, 7 studií zvolilo hranici více jak 5 léčiv užívaných denně (58%), u 2 (17%) 4 a více léčiv denně, ojediněle se objevuje hranice 6 (8%), 7 (8%) a 8 (8%) léčiv užívaných denně. Retrospektivní analýza je zaměřená na příčiny hospitalizací, mezi které se často řadí vyšší počet léčiv. Prospektivní pak sledují pacienty s polyfarmakoterapií a četnost hospitalizací během sledované periody. Rehospitalizací, tedy znovupřijetí do nemocnice za určité časové období se zabývaly 3 studie z 12 (25%). Co se týče hospitalizací, 4 z 12 (33%) studií sledovalo přijetí z jakékoliv příčiny, 5 z 12 (42%) pak ve svých výstupech uvádí specifický důvod hospitalizace (z důvodu pádu, zlomeniny nebo deliria.) U tří prací pak autoři sledovali i vliv polyfarmakoterapie na délku pobytu v nemocnici. Z celkového pohledu 8 studií z 12 (66%) potvrzují vliv polyfarmakoterapie na častější hospitalizace a rehospitalizace, 4 (33%) z počtu vyvrací tyto asociace.

Všechny 3 studie potvrzují větší pravděpodobnost rehospitalizace pacientů po propuštění ze stejné nemocnice. Autoři Picker a kol. a Morandi a kol. zvolili stejnou časovou hranici sledování opětovného přijetí, a to do 30 dnů od propuštění. Výsledky Morandiho a kol. z roku 2013 nám ukazují, že pacienti užívající 7 a více léčiv denně při přijetí do nemocnice měli 4x vyšší riziko opětovné rehospitalizace ( $HR=3,94$  ; 95% CI (1,62 - 9,54) ;  $p\leq 0,002$ ) než s porovnávací skupinou pacientů (užívali 4-6 léčiv denně). Autoři zmiňují další možné prediktory rehospitalizace, mezi které patří například délka pobytu v nemocnici více jak 13 dní nebo disabilita (36, 45, 80).

Rozdílné výsledky prezentuje kolektiv Picker a kol., který poukazuje na riziko rehospitalizace do 30 dnů, pokud pacienti užívali více jak 6 léčiv po propuštění z dané nemocnice ( $OR=1,26$  ; 95% CI (1,17 - 1,36) ;  $p=0,003$ ). Studie bohužel zahrnovala i pacienty mladší 65 let, není proto geriatrická a výsledky jsou odlišné od ostatních. Výstupy jsou

vztaženy na celou populaci studie, proto není jasné, jestli u seniorů je tato pravděpodobnost vyšší (80).

Rehospitalizaci během delší doby (12 měsíců) sledovala práce Sgangové a kol. z roku 2015. Riziko rehospitalizace zde bylo téměř 2x vyšší u pacientů s polyfarmakoterapií oproti kontrolní skupině pacientů bez polyfarmakoterapie ( $OR=1,81$  ; 95% CI (1,18 - 2,75) ;  $p\leq 0,001$ ), liší se však vymezením polyfarmakoterapie, které je zde vyšší oproti předchozím studiím. Ačkoliv tento výstup byl adjustován na několik zavádějících faktorů (věk, pohlaví, komorbidita), závažnost onemocnění nebo adherence k léčbě nebyla sledována. Všechny 3 studie se shodují na tom, že s polyfarmakoterapií se zvyšuje pravděpodobnost interakcí mezi jednotlivými léčivy, které mohou vyústit v závažný nežádoucí účinek vyžadující opětovnou hospitalizaci. Také se zmiňují o předepisování nevhodných léčiv ve stáří při propouštění pacientů, které také mohou způsobit nežádoucí reakce (36).

Častější rehospitalizace u geriatrických pacientů s polyfarmakoterapií byla potvrzena u 3 publikovaných studií. Vyšší riziko závažných lékových interakcí a užití nevhodných léčiv je pravděpodobnější u pacientů s polyfarmakoterapií a s rostoucím počtem léčiv tato pravděpodobnost roste. Bohužel je k dispozici málo prací, které by dále potvrzovaly tento častý problém u geriatrických nemocných.

Co se týče pouze hospitalizací (bráno jako první hospitalizace během studované periody), současná data poskytují celkem 8 studií. 5 z nich potvrzuje vyšší pravděpodobnost hospitalizace u skupin s polyfarmakoterapií, ostatní 3 pak nenašly souvislost mezi těmito faktory.

Po nejdelší dobu ze všech uvedených studií sledoval Lu WS a kol. téměř 60 tisíc seniorů. Každého čtvrt roku tým zaznamenával informace ze zdravotnické databáze o užívání léků u pacientů starších 65 let po dobu 10 let. Zpětně se pak u nich zjišťovala četnost hospitalizací (z jakékoliv příčiny a hospitalizace z důvodu pádu). Výstupy byly rozděleny podle jednotlivých faktorů. Z tabulky je patrné, že všechny čtyři výstupy potvrzují častější hospitalizace u starších pacientů s polyfarmakoterapií v porovnání s kontrolní skupinou (39).

Podobné výsledky uvedla studie Nishtaly a kol. z roku 2014, kde bylo potvrzeno vyšší riziko hospitalizací z důvodu pádu ( $IRR=1,792$  ; 95% CI (1,66 - 1,94) ;  $p<0,05$ ). Ve svých výsledcích též uvádí, že téměř polovina pacientů byla vystavena léčivům s anticholinergním a sedativním účinkem. Užívání těchto léčiv, vyjádřené jako DBI („drug

burden index“), významně přispívali k hospitalizacím. Svým tvrzením se tato práce shoduje s ostatními, protože s rostoucím počtem léčiv se zvyšuje pravděpodobnost nevhodných léčiv (21).

Podstatné výsledky přináší studie Beera a kol. z roku 2011, v porovnání s jinými studiemi zde byli zahrnuti pouze starší muži 70 let a přesto představuje nejnižší riziko ze všech studií. Polyfarmakoterapie je zde nezávisle spojena s vyšší prevalencí hospitalizací, pádů, kardiovaskulárních příhod a mortalitou. Autoři upozorňují na velice časté užívání nevhodných léčiv ve stáří v této populaci („PIMs“, potentially inappropriate medications), které též hrají významnou roli v četnosti hospitalizací, včetně polyfarmakoterapie. Naopak nepotvrzuje asociaci s hospitalizacemi z důvodu pádu u geriatrických pacientů s polyfarmakoterapií (16).

Studie případů a kontrol autora publikovaná v roce 2014 sledovala hospitalizace spojené s frakturou na základě počtu skupin rizikových léčiv, který pacient užíval. Proto jsou výsledky poněkud odlišné od ostatních studií (OR=2,22 ; 95% CI (1,95 - 2,52) ;  $p<0,0001$ ). Případy byly identifikovány jako hospitalizovaní s diagnózou fraktury při propuštění z nemocnice. Byly vyřazeny případy pádu a fraktury, které se staly během hospitalizace (stejná diagnóza při přijetí a propuštění), dále jedinci s frakturami nezpůsobené pádem a pacienti po úrazu během transportu (autonehody atd.). Kategorie léčiv byly rozděleny podle ATC kódů (léčiva působící na kardiovaskulární, nervový systém atd.). Medikace byla sledována 1 rok před hospitalizací s frakturou (23).

Tabulka uvádí celkem 4 studie, které vyvrací tvrzení předchozích publikací a naopak naznačují, že polyfarmakoterapie nezpůsobovala častější hospitalizace. Práce kolektivu Best a kol. sledovala především prevalenci polyfarmakoterapie a DBI při příjmu a propuštění z nemocnice a jejich změny. Jejich druhým cílem pak bylo zjistit faktory, které k hospitalizaci vedly a zda souvisí i s délkou pobytu v nemocnici. Z výsledků v tabulce je jasné, že polyfarmakoterapie ani po adjustaci nebyla signifikantním rizikovým faktorem pro hospitalizaci, ať už z důvodu pádu nebo s deliriem. Podobných výsledků pak dosahuje studie Pozziho a kol. (2010) a Appletona a kol. (2014), která však zahrnovala všechny věkové kategorie (včetně seniorů) a nelze ji považovat za zaměřenou výhradně na seniory (17, 73).

Otázku vlivu polyfarmakoterapie na délku pobytu v nemocnici řešily celkem 3 studie. Výsledky ukazují, že polyfarmakoterapie neměla žádný vliv na prodlužování délky pobytu ve zdravotnickém zařízení (41, 44, 64).

Na základě výše uvedených studií lze tvrdit, že polyfarmakoterapie působí jako rizikový faktor zvyšující četnost hospitalizací a rehospitalizací. Poměry šancí, pomocí kterých autoři sledovali riziko hospitalizace u geriatrických pacientů s polyfarmakoterapií se pohybovaly mezi čísly 1 a 2. Některé zdroje pravděpodobnost častějších hospitalizací u pacientů s polyfarmakoterapií vyvrací. Výsledky a podmínky, za kterých byly hospitalizace sledovány jsou velice rozdílné a není zřejmé, který faktor mohl ovlivňovat či zkreslovat výsledky.

Tabulka č. 6 – Vliv polyfarmakoterapie na četnost hospitalizací a rehospitalizací

Autor, časopis	Design studie	Věk	Počet pacientů	Polyfarmakoterapie (frekvence, prevalence)	Rozdíly mezi sledovanými sk.	Země	Období	Typ péče	Časový údaj	Pozitivní výsledek	Negativní výsledek	Limity	Adjustace
Sganga et al., Geriatr Gerontol Int 2015; 15(2): 141-6 (36)	Kohortová prospektivní	> 65 let	480	≥8, N=238 (49,6%)	Komorbidity (ICHs, SS, AIM, diabetes), počet léků	Itálie	6/2010 - 5/2011	Akutní péče	12 měsíců po propuštění	OR=1,81 ; 95% CI (1,18-2,75) ; p<0,001 (rehosp.)	-	Závažnost onemocnění, důvod rehospitalizace, vliv adherence	Věk, pohyblivost, kardiovaskulární onemocnění
Wan-Hsuan Lu MS et al., CMAJ 2015; 187(4):130-7 (39)	Kohortová retrospektivní	> 65 let	59 042	≥5; N=16 653 (28,2%) ≥10; N=2 142 (3,6%)	Počet léků	Taiwan	1/2001 - 10/2011	Akutní péče	10 let	OR=1,34 ; 95% CI (1,32-1,36) ; p<0,001 (5-9 léků) OR=1,98 ; 95% CI (1,94-2,03) ; p<0,001 (≥10 léků)	-	Vliv ostatních komorbidit (zde max. 5 diagnóz), vliv průběhu času adherence, závažnost	Věk, pohyblivost, komorbidity v průběhu času adherence, závažnost
Nishida et al., Pharmacoeptemol Drug Saf 2014; 23(7): 753-8 (21)	Kohortová retrospektivní	> 65 let	537387	≥5; N=299 861 (55,8%)	Počet léků	Nový Zéland	2011 - 2012	Arbitrážní péče	1 rok	IRR=1,792 ; 95% CI (1,66-1,94) ; p<0,05 (hosp. s pádem)	-	Kritická doba sledování	Pohyblivost, CDS, encefalopatie, věk
Morandi et al., J Am Med Dir Assoc. 2013; 14(10): 761-767 (45)	Kohortová retrospektivní	> 65 let	2 735	≥7; N= neuváděno	Počet léků	Itálie, USA	1/2004 - 6/2011	Domácí péče	30 dní	HR=3,94 ; 95% CI (1,62-9,54) ; p<0,002 (rehosp.)	-	Možnost zkrácení prevalence polyfarm. neuvedena	Neuváděno
Pan HH et al., BMJ Open 2014; 4(3):e004428 (23)	Případ - kontrola	> 65 let	3 5598	≥4; N=3 430 (57,8%)	Počet léků, případ hospitalizace z důvodu pádu, fraktury	Taiwan	2007 - 2008	Domácí péče	1 rok před pádem hosp.	OR=2,22 ; 95% CI (1,95-2,52) ; p<0,0001 (hosp. s pády)	-	Pády vyžadující hosp., dobu sledování, kategorizace léků	Věk, pohyblivost, bydliské, CCI
Beer et al., Br J Clin Pharmacol 2011; 71(4):592-99 (16)	Kohortová prospektivní	> 70 let	4260	≥5; N= 1 523 (36%)	Počet léků	Austrálie	1996 - 1999	Arbitrážní péče	4,5 roku	HR=1,04 ; 95% CI (1,03-1,06) ; p<0,001 (hosp.)	HR=1,03 ; 95% CI (0,98-1,08) ; p=0,198 (hosp. s pádem)	Vysoká prevalence PIMs, pouze muži	Věk, CCI, vzáhlání koutení, hypertenze, fyzický výkon
Best et al., Intern Med J 2013; 43(8):912-8 (44)	Průřezová retrospektivní	> 65 let	329	≥5; N=198 (60,2%)	Počet léků	Austrálie	1/2011 - 6/2011	Akutní péče	10 dní během hosp.	-	OR=0,72 ; 95% CI (0,42-1,21) ; p<0,05 hosp. s pády OR=0,88 ; 95% CI (0,51-1,54) ; p<0,05 hosp. s delíriem OR=1,08 ; 95% CI (0,67-1,74) ; p<0,05 délka hosp.	Průřezová studie	Věk, pohyblivost, denence, DBI, CHCI, rezidence
Nobili et al., Eur J Clin Pharmacol 2011; 67 (5):507-519 (41)	Kohortová prospektivní	> 65 let	1332	≥5; N=691 (51,9%)	Počet léků	Itálie	1/2008 - 12/2008	Domácí péče	Během hosp. (13 dní)	-	p= -0,07 ; 95% CI (-1,30 - 1,15) ; p<0,001 (délka hospitalizace)	Jedna instituce	Věk, pohyblivost, komorbidity, počet léků při přijetí
Pozzi et al., Pharmacoeptemol Drug Saf 2010; 19: 954-960 (17)	Kohortová prospektivní	> 65 let	1 022	≥5; N=126 (12,3%)	Počet léků	Itálie	1995 - 1999	Domácí péče	4 roky	-	HR=0,77 ; 95% CI (0,58-1,01) ; p=0,067	Malý počet pacientů	Pohyblivost, věk, komorbidity, disabilita
Pekler et al., BMC Health Serv Res 2015; 15:282 (80)	Kohortová retrospektivní	Všechny věkové skupiny	5507	≥6; N= 2 471 (44,8%)	Počet léků	USA	1/2013 - 5/2013	Akutní péče	30 dní	OR=1,26 ; 95% CI (1,17-1,36) ; p<0,003 (rehosp.)	-	Nízký věk pacientů	Neuváděno
Payne et al., Br J Clin Pharmacol 2014; 77(6):1073-1082 (72)	Kohortová retrospektivní	Všechny věkové skupiny	180 815	4-6; N=19 889(11%) 7-9; N= 10 668(5,9%) ≥10; N=8 316(4,6%)	Počet léků	Velká Británie	4/2006 - 4/2007	Arbitrážní péče	1 rok	OR=1,33 ; 95% CI (1,12-1,57) ; p<0,001 (4-6 léků) OR=2,28 ; 95% CI (1,80-2,89) ; p<0,001 (7-9 léků) OR=4,19 ; 95% CI (3,11-5,65) ; p<0,001 (≥10 léků)	-	Nízký věk pacientů	Neuváděno
Appleton et al., BMC Fam Pract. 2014; 15:58 (73)	Kohortová retrospektivní	Všechny věkové skupiny	180 815	≥5; N= 1 523 (36%)	Počet léků	Velká Británie	2006 - 2007	Arbitrážní péče	1 rok	-	OR=0,66 ; 95% CI (0,57-0,75) ; p<0,001	Nízký věk pacientů	Neuváděno

CDS= Comorbidity-Disease Score, CCI= Charlson Comorbidity Index, DBI= Drug Burden Index, PIMs= potenciálně nevhodná léčiva



### 3.2.4. NEUROLOGICKÉ PORUCHY

Tabulka č. 7 ukazuje celkem 8 studií hodnotící dopad polyfarmakoterapie na neurologické poruchy u pacientů (Parkinsonova choroba, demence, kognitivní dysfunkce). Stav kognitivních funkcí měřilo 6 studií, 2 se věnovali výskytu Parkinsonovy choroby a jedna sledovala nové případy demence. Práce se velmi liší svou metodikou a způsobu měření těchto onemocnění.

K měření stavu kognitivních funkcí se nejčastěji používal tzv. MMSE („Mini Mental State Examination“) test, jedna studie pak použila CPS („Cognitive performance scale“) skóre. Za poruchu kognitivních funkcí všechny studie považovaly dosažení méně než 24 bodů ze 30 v MMSE testu. CPS skóre nabývá hodnot od 0 (kognitivně intaktní pacienti) do 6 (velmi závažné kognitivní dysfunkce) a dále rozděluje tyto dysfunkce do několika kategorií dle závažnosti na středně závažné kognitivní dysfunkce (CPS= 2-4) a velmi závažné kognitivní dysfunkce (CPS více jak 5). Pouze u jedné (Monastero a kol., 2007) se sledovaly nové případy zhoršení kognitivních funkcí u populace, která na začátku sledování tyto poruchy neměla. Ostatní studie sledovaly, zda se pacienti s již diagnostikovanými dysfunkcemi zhoršují nebo pouze prevalenci poruch a asociaci s polyfarmakoterapií (u průřezových studií).

Z tabulky č. 7 je zřejmé, že věkové rozmezí ve studiích hodnotících neurologické poruchy je poměrně vyšší než v ostatních hodnoceních dopadů polyfarmakoterapie. Pouze 3 studie z 8 (38%) zvolili dolní věkovou hranici 65 let. Pacienty starší 70 let zahrnovaly 2 studie (25%), starší 75 let 2 studie (25%) a 1 studie sledovala pacienty starší 80 let (12%). Vymezení polyfarmakoterapie je celkem jednotné, většina studií použila hranici více jak 5 léčiv užívaných denně (N=6, 75%), pouze 2 studie zvolili hranici více jak 6 léčiv denně (25%).

Na základě rešerše byly identifikovány 2 studie případů a kontrol, které během 8 let sledovaly nově diagnostikované případy Parkinsonovy choroby a demence. Probíhaly současně pod vedením stejného autora. Během této doby bylo diagnostikováno celkem 2 827 případů Parkinsonovy choroby a 7 135 případů demence. U pacientů s těmito chorobami se poté analyzovala medikace užívaná 2 roky před diagnózou. Studie dále sledovaly ostatní faktory spojené s incidencí těchto chorob. V případě Parkinsonovy choroby bylo po adjustaci riziko této choroby 2x vyšší u pacientů užívajících 5-7 léčiv denně v porovnání s kontrolami,

kteřé užívaly menší počet léčiv (OR= 2,08 ; 95% CI (1,79 - 2,42) ;  $p < 0,001$ ). Poměr šancí se s rostoucím počtem léčiv dále zvyšoval. Dále se ukázalo, že demence, cévní mozková příhoda, deprese nebo alkoholismus jsou nezávisle na sobě spojené komorbidity Parkinsonovy choroby a že polyfarmakoterapie je spojena jak se samotnou chorobou, tak s těmito přidruženými chorobami. Pozitivní výsledek uvedla i druhá studie zabývající se výskytem demence. U skupiny pacientů s polyfarmakoterapií zde bylo vyšší riziko výskytu demence (OR=1,34 ; 95% CI (1,23 - 1,46) ;  $p < 0,001$ ). Studie též uvádí časté komorbidity asociované s demencí, zejména diabetes mellitus, hypertenzi a cerebrovaskulární choroby (31, 33).

Tyto dvě publikované studie jsou jediné dostupné, které sledují výskyt neurodegenerativních chorob u geriatrických pacientů a asociaci těchto onemocnění s polyfarmakoterapií. Jde však o retrospektivní studie sledující medikaci pouze 2 roky před diagnózou a na základě 2 prací nelze s jistotou tvrdit, že polyfarmakoterapie přímo způsobuje vznik neurodegenerativní choroby. Autoři proto poukazují na neprokázanou kauzalitu mezi polyfarmakoterapií a vznikem neurodegenerativních chorob. U geriatrických pacientů je vždy mnoho faktorů, které přispívají k rozvoji těchto onemocnění. Je však pravděpodobné, že polyfarmakoterapie je jeden z faktorů, který přispívá ke zhoršování stavu nemocných. Další možnou limitací těchto retrospektivních studií může být, že nesledovaly prevalenci léčiv určených k potlačení příznaků Parkinsonovy choroby ještě před samotnou diagnózou. Předepsáním těchto léčiv mohl následně pacient užívat polyfarmakoterapii a výsledky z tohoto důvodu mohly být zkreslené.

Co se týče polyfarmakoterapie a asociace s kognitivními poruchami, 2 studie ze 6 (33%) potvrzují zvýšené riziko poruchy kognitivních funkcí, 1 studie uvádí signifikantní asociaci pouze u excesivní polyfarmakoterapie (užívání více jak 10 léčiv denně), 4 (66%) toto tvrzení vyvrací. Pouze jedna studie autora Monastera et al. z roku 2007 sledovala skupinu 718 pacientů starších 75 let kognitivně intaktních, kteří v MMSE testu dosahovali více jak 24 bodů. Po třech letech se vyšetření kognitivních funkcí provedlo znovu, a pokud se pacienti dostali pod hranici 24 bodů hodnocení MMSE (kognitivní porucha), hledali se u nich různé faktory asociované s tímto výsledkem. Studie uvádí několik hypotéz rozvoje kognitivních dysfunkcí (např. vaskulární, neuropsychiatrická, sociální) včetně vlivu polyfarmakoterapie. Po adjustaci se potvrdila téměř 3x vyšší pravděpodobnost rozvoje kognitivních dysfunkcí u skupiny geriatrických pacientů s polyfarmakoterapií (OR=2,6 ; 95% CI (1,1 - 6,1) ;  $p=0,025$ ) (27).

Kolektiv autorů Jyrkky a kol. zaměřil svůj výzkum na změny kognitivních funkcí na pomoci MMSE testu během tří let. Přesněji, sledoval pokles bodů pod 24 v tomto testu (tedy hranice mezi normálním stavem kognitivních funkcí a poruchou). Skupina pacientů byla rozdělena na tři skupiny, pacienty bez polyfarmakoterapie, pacienty s polyfarmakoterapií a pacienty s excesivní polyfarmakoterapií. U každé kategorie byl proveden MMSE test a po 3 letech se toto měření opakovalo. Sledovaly se změny kognitivních funkcí u jednotlivých skupin a s pomocí regresního koeficientu byly zpracovány výsledky. Statisticky nejvýznamnější pokles byl zaznamenán u skupiny pacientů s excesivní polyfarmakoterapií ( $\beta = -1,36$  ; 95% CI ( -2,10 -(-0,63) ;  $p < 0,001$ ). Ve skupině pacientů užívajících 6-9 léčiv denně tento pokles nebyl statisticky významný (30).

Průzkum Wanga a kol. z roku 2015 neshledal polyfarmakoterapii jako významný faktor při hodnocení stavu kognitivních funkcí a to ani po 5 letech sledování u poměrně starší skupiny (nad 80 let). Šlo však pouze o muže a velmi kvalitní zdravotní péči (37).

Výsledky podporují (pozitivně i negativně) i 2 průřezové studie, které sledovaly prevalenci kognitivních dysfunkcí, popřípadě Parkinsonovy choroby a jejich asociaci s polyfarmakoterapií. U těchto studií nevíme, zda polyfarmakoterapie zde působila jako prediktor, nebo jako důsledek zhoršování kognitivních funkcí. Nelze proto v těchto případech mluvit o kauzalitě (20, 67).

Onder a kol. ve své průřezové analýze pacientů umístěných v ošetrovatelských zařízeních sledoval asociaci polyfarmakoterapie s kognitivními dysfunkcemi a výskytem Parkinsonovy choroby. Výskyt Parkinsonovy choroby zde byl téměř 3x vyšší ve skupině s excesivní polyfarmakoterapií (více jak 10 léčiv) ( $OR = 2,82$  ; 95% CI (1,68 - 4,72) ;  $p < 0,05$ ), méně významná asociace pak byla zjištěna u skupiny pacientů s polyfarmakoterapií (5-9 léčiv) ( $OR = 1,44$  ; 95% CI (1,00 - 2,09) ;  $p < 0,05$ ). V případě kognitivních dysfunkcí byl poměr šancí menší než 1 u polyfarmakoterapie i excesivní polyfarmakoterapie. Je tedy možné, že tyto 2 faktory byly spíše projektivní (67).

Výše uvedené publikace dostatečně neprokazují negativní vliv polyfarmakoterapie na kognitivní funkce u seniorů. Z 3 prospektivních studií se můžeme domnívat, že u starších geriatrických pacientů je riziko rozvoje kognitivních dysfunkcí vyšší než u mladších seniorů. Bohužel máme k dispozici pouze malý počet studií, které by dostatečně prokazovaly negativní vliv polyfarmakoterapie na kognitivní funkce u geriatrických pacientů.

Tabulka č. 7 – Vliv polyfarmakoterapie na výskyt neurologických poruch u seniorů

Autoři, časopis, rok	Design studie	Věk	Počet pacientů	Polyfarmakoterapie (hranice, prevalence)	Rozdíly mezi porovnávanými skupinami	Země	Období	Typ péče	Časový údaj	Pozitivní výsledek	Negativní výsledek	Limity	Adjustace
Shih-Wei Lai et al., Psychogeriatrics, 2011; 11(3):50-6 (31)	Případ - kontrola	> 65 let	14 135	5-7; N= 2 938 (20,9%) 8-9; N= 1 096 (7,7%) ≥10; N= 968 (6,9%)	Počet léčiv, komorbidity PN	Taiwan	2000 - 2008	Ambulantní péče	8 let (Park. nemoc)	OR=2,08 ; 95% CI (1,79-2,42) ; p<0,001 OR=2,64 ; 95% CI (2,19-3,18) ; p<0,001 OR=2,95 ; 95% CI (2,73-3,59) ; p<0,001	-	Další faktory PN, pouze počet léčiv, nejasná kauzální, medikace 2 roky	Neuvedeno
Shih-Wei Lai et al., Geriatr Gerontol Int, 2012; 12(3):491-8 (33)	Případ - kontrola	> 65 let	35 675	≥5; N= 2 458 (34,5%)	Počet léčiv, komorbidity	Taiwan	2000 - 2008	Ambulantní péče	8 let (demence)	OR= 1,34 ; 95% CI (1,23-1,46) ; p<0,001	-	Vliv dalších faktorů pro vznik demence	Neuvedeno
Monastero et al., Am J Geriatr Psychiatry 2007, 15(1):60-69 (27)	Kohortová prospektivní	> 75 let	718	≥5; N= 163 (22,7%)	Počet léčiv	Švédsko	1987 - 1993	Ambulantní péče	3 roky	OR=2,6 ; 95% CI (1,1-6,1) ; p=0,025 (kogn. dystf)	-	Krátká doba sledování, heterogenita faktorů	Věk, pohlaví, vzhlíní, deprese, disabilita, BMI, chronické nemoci
Hubbard RE et al., Med J Austr, 2015, 202(7):373-7 (47)	Kohortová prospektivní	> 70 let	1220	≥5; N= 635 (52,2%)	Počet léčiv	Austrálie	2005 - 2010	Akutní péče	Při hospitalizaci	OR=1,95 ; 95% CI (1,22-3,11) ; p=0,005	-	Nejasná kauzální, vliv komorbidit na počet léčiv	Věk, pohlaví
Wang et al., PLoS One, 2015, 10(11):e042123 (37)	Kohortová prospektivní	> 80 let	1562	≥6; N=521 (33,3%)	Počet léčiv	Čína	2009 - 2014	Ambulantní péče	5 let	-	OR=0,98 ; 95% CI (0,98-1,0) ; p=0,55 (kogn. dystf)	Pouze muži, specifická populace	Věk, typ léčiv, komorbidity
Grijalde et al., J Clin Epidemiol 2012, 6(9):989-95 (20)	Příčazová	>70 let	1705	≥5; N=neuvedeno	Počet léčiv	Finsko	2005 - 2011	Domácnosti	-	-	OR=1,02 ; 95% CI (0,96-1,09) ; p=0,53 (kogn. Dystf)	Příčazová studie	Neuvedeno
Jyrkkä et al., Pharmacoeconomics Drug Saf 2011, 20(5):514-22 (50)	Kohortová prospektivní	>75 let	294	≥6; N=116 (39,5%) ≥10; N=76 (25,9%)	Počet léčiv	Finsko	2004 - 2007	Ambulantní péče	3 roky	β= -1,36 ; 95% CI (-2,10 - (-0,63)) ; p<0,001 (více jak 10 léčiv)	β= -0,15 ; 95% CI (-0,64+0,35)) ; p=0,567 (6-9 léčiv)	Malý počet pacientů	Věk, pohlaví, oblast pobývaní, vzdělání
Onder et al., J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2012, 67A(6):698-704 (67)	Příčazová	> 65 let	4023	≥5; N= 2 000 (%)	Počet léčiv, komorbidity	Multicentrická	2009 - 2011	Ošetřovatelské zařízení	-	OR=1,44 ; 95% CI (1,00-2,09) ; p<0,05 Park.onem OR=2,82 ; 95% CI (1,68 - 4,72) ; p<0,05 Park.onem ≥ 10 léčiv	OR=0,98 ; 95% CI (0,78-1,24) ; p>0,05 (kogn.dystf) OR=0,64 (95%CI=0,47-0,88) ; p>0,05 (kogn.dystf)	Příčazová studie, zahrnutý všechny typy léčiv	Neuvedeno

PN= Parkinsonova nemoc, BMI= Body Mass Index

### 3.2.5. VÝSKYT NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ LÉČIV

Tabulka č. 8 uvádí publikované studie, které poskytují informace o výskytu nežádoucích účinků ve vztahu k polyfarmakoterapii u geriatrických pacientů. Existuje poměrně málo dat ohledně tohoto tématu, protože studie nemají takovou metodiku, která by byla třeba k potvrzení nežádoucích účinků u populace seniorů s polyfarmakoterapií. Nejčastěji byla zvolena hranice 6 a více léčiv užívaných denně (N=3, 33%) a 5 a více léčiv denně (N=3, 33%), 1 (11%) studie definuje polyfarmakoterapii jako užívání 4 a více léčiv denně. U dvou pak není definovaná polyfarmakoterapie ani její prevalence, výsledky jsou vztahovány pouze k celkovému počtu léčiv. Tabulka ukazuje celkem 9 studií, z nichž pouze 4 jsou geriatrické a mají definovanou polyfarmakoterapii a kontrolní skupinu. Tyto studie nejsou zcela klíčové pro téma této diplomové práce, potvrzují však, že polyfarmakoterapie hraje významnou roli v častém výskytu nežádoucích účinků. Přes zmíněné limitace se všechny uvedené studie shodují v tvrzení, že u pacientů s polyfarmakoterapií je vyšší riziko výskytu nežádoucích účinků. Nežádoucí účinky byly sledovány buď v ambulancích lékaře nebo v nemocnicích při příjmu nebo během hospitalizace. V tabulce jsou k dispozici pouze 3 prospektivní studie, ostatní zpětně analyzovaly možné faktory asociované s výskytem nežádoucích účinků. Co se týče věkového vymezení, 5 studií z 9 zahrnovalo seniory starší 65 let (56%), 2 studie z 9 (22%) sledovaly ve svém výzkumu pouze starší 80 let. Ve 2 studiích (22%) se pak objevují všechny věkové skupiny včetně geriatrických pacientů.

Práce Ahmeda a kol. z roku 2014 prospektivně sledovala výskyt nežádoucích účinků u geriatrických pacientů s polyfarmakoterapií po dobu 6 týdnů v ambulancích. Každý týden byli jedinci kontaktováni zdravotnickým personálem, který zaznamenával možné nežádoucí reakce na léčbu. Tyto informace poté byly posuzovány odborníky. Vždy dva lékaři a jeden farmaceut nezávisle na sobě vyhodnocovali, zda se jednalo o možný nežádoucí účinek léku. Evidovala se též dávka, frekvence a doba podání nebo vynechání dávky. U skupiny pacientů s polyfarmakoterapií riziko nežádoucích účinků bylo 2x vyšší i po adjustaci na věk a pohlaví (OR= 2,3 ; 95% CI (1,4 - 3,9) ;  $p \leq 0,001$ ) ve srovnání s kontrolní skupinou pacientů (méně než 5 léčiv denně). Co se týče lékových skupin, jako nejrizikovější se jevily antitusika a anti-dopaminergní látky (35).

Poněkud odlišné výsledky přinesly studie kolektivů Wanga a kol. z roku 2015 a Leisse a kol., publikované ve stejném roce. Obě studie byly též zaměřeny na ambulantní péči, liší se

však ve sledované periodě. Během několika let se riziko nežádoucích účinků sice statisticky potvrdilo, poměry šancí zde však byly velmi blízko číslu 1., ukazující velmi malou asociaci. Autor Wang a kol. však zahrnoval pouze muže nad 80 let s nadstandardní péčí, autor Leiss a kol. se zaměřoval na výskyt nežádoucích účinků u pacientů s tromboembolickým onemocněním (hlavně krvácení) (37, 38).

Během hospitalizace se výskytem nežádoucích účinků zabývaly 2 studie. V prvním případě bylo riziko nežádoucích účinků 2x vyšší u pacientů užívajících 6 a více léčiv než u skupiny s 6 léčivy a méně. Studie Tangiisurana a kol. publikovaná v roce 2012 uvádí pouze celkový počet léčiv jako rizikový faktor pro výskyt nežádoucích účinků. S počtem léčiv se pravděpodobnost nežádoucího účinku úměrně zvyšovala ( $OR=1,14$  ; 95%  $CI=1,07 - 1,21$ ) (42, 43).

Z výsledků studií uvedených v tabulce se ukazuje, že riziko výskytu nežádoucích účinků u starších geriatrických pacientů (80 let a více) je poměrně nižší ve srovnání s mladšími seniory. Je pravděpodobné, že starší senioři zahrnuti do výzkumu jsou častěji v lepší kondici, proto je u nich prevalence nežádoucích účinků nižší. Dalším vysvětlením může být, že se u starších populací dbá na kvalitnější preskripci a vyhýbá se nevhodným léčivům a kombinacím, které by mohly vyústit v závažné lékové interakce. Výsledky všech studií nám jasně ukazují, že geriatrickí pacienti s polyfarmakoterapií jsou vystaveni vyššímu riziku nežádoucích účinků léčiv, nezávisle na definici polyfarmakoterapie a typu péče.

Tabulka č. 8 – Vliv polyfarmakoterapie na výskyt nežádoucích účinků léčiv u seniorů

Autor, časopis	Design studie	Věk	Počet pacientů	Polyfarmakoterapie (hranice, prevalence)	Rozdíl mezi sledovanými sk.	Země	Období	Typ péče	Časový údaj	Pozitivní výsledek	Negativní výsledek	Limity	Adjustace
Ahmed B. et al., PLoS One 2014, 17:9(11) (35)	Kohortová prospektivní	> 65 let	1000	≥5; N=704 (70,4%)	Počet léčiv	Pákistán	4/2012 - 3/2013	Ambulantní péče	6 týdnů	OR= 2,3 ; 95% CI (1,4-3,9) ; p<0,001	-	Doba sledování, výskyt ADR telefonicky	Věk, pohlaví, úroveň vzdělání
Wang et al., PLoS One. 2015, 10(11):e042123 (37)	Kohortová prospektivní	> 80 let	1562	≥6; N=521 (33,3%)	Počet léčiv	Čína	2009 - 2014	Ambulantní péče	5 let	OR=1,09 ; 95% CI (1,02-1,15) ; p<0,0001	-	Pouze muži, široký rozsah počtu léčiv	Věk, typ léčiv, komorbidity
Leiss et al., J Gen Intern Med. 2015, 30(1):7-24 (38)	Kohortová prospektivní	> 65 let	830	≥4; N=417 (50,2%)	Počet léčiv	Švýcarsko	2009 - 2012	Ambulantní péče	2 roky	HR=1,03 ; 95% CI (1,03-3,25) ; p<0,001	-	Specifická populace (pac. s tromboembolickým onemocněním)	Přechodní případy krvácení, léčba antagonisty vitamínu K
Kojima et al., Geriatr Gerontol Int. 2012, 12(4):761-2 (42)	Kohortová retrospektivní	> 65 let	2412	≥6; N= 527 (21,8%)	Počet léčiv	Japonsko	1995 - 2010	Akutní péče	Během hospitalizace	OR=2,39 ; 95% CI (1,53-3,40) ; p<0,0001	-	Nedostatečná adjustace	Věk, pohlaví
Tangisuran et al., Drug Aging 2012, 29(8):669-679 (43)	Observační retrospektivní	> 80 let	560	Neuvedeno	Počet léčiv	Malajsie	2007 - 2008	Akutní péče	Během hospitalizace	OR=1,14 ; 95% CI (1,07-1,21) ; p<0,0001	-	Vliv dalších faktorů nedefinována polyfarm.	Věk, komorbidity
Oliver et al., Drugs aging 2009, 26(6):475-482 (40)	Observační retrospektivní	> 65 let	789	Neuvedeno	Počet léčiv	Francie	2002 - 2003	Akutní péče	PH hospitalizaci	OR=1,18 ; 95% CI (1,08-1,29) ; p=0,0003	-	Nedefinována polyfarm.	Věk, komorbidity
Marcum et al., J Am Geriatr Soc. 2012, 60(1):34-41 (32)	Kohortová retrospektivní	> 65 let	678	≥5; N= Neuvedeno	Počet léčiv	USA	2004 - 2006	Ambulantní péče	2 roky	OR=2,85 ; 95% CI (1,03-7,85) ; p=0,004	-	Nedostatečná adjustace	Věk, komorbidity
Burgois et al., Pharmacoepidemiol Drug Saf 2010, 19(9):901-9 (70)	Kohortová retrospektivní	Všechny věkové skupiny	Neuvedeno	≥5; N= neuvedeno	Počet léčiv	USA	1995 - 2005	Ambulantní péče	11 let	OR=1,88 ; 95% CI (1,56-2,24) ; p<0,001	-	Neuveden počet pacientů, nezahrnuje pouze seniory	Věk, komorbidity
Calderrón-Laranaga et al., Br J Gen Pract. 2012, 62(605):821-6 (71)	Observační retrospektivní	Všechny věkové skupiny	79 089	≥6; N=19 666 (24,9%)	Počet léčiv	Španělsko	2008	Ambulantní péče	1 rok	OR=1,34 ; 95% CI (1,106-1,634) ; p<0,003	-	Nezahrnuje pouze seniory	Věk, komorbidity

ADR = Adverse Drug Reactions

### 3.2.6. DALŠÍ NEGATIVNÍ DOPADY POLYFARMAKOTERAPIE

Tabulka č. 9 shrnuje heterogenní skupinu studií zabývajících se ostatními negativními dopady polyfarmakoterapie u geriatrických pacientů, které jsou v současné literatuře publikovány pouze ojediněle. Je proto rozdělena do několika částí dle jednotlivých témat, které zahrnují zejména vliv polyfarmakoterapie na adherenci k léčbě, malnutrici a gastrointestinální symptomy, fyzický stav, deprese, závratě a ostatní uvedené dopady u každé studie. Většina studií má průřezový design a jsou zde zaznamenány jen pro doplnění informací, některé jsou zmíněny podrobněji.

Adherenci posuzovaly 3 studie, z toho 2 (66%) potvrzují tendenci k non-adherenci a 1 (33%) toto riziko upozorovala až při užívání 9 a více léčiv denně. Riziko malnutrice bylo potvrzeno u 1 studie ze 2 (50%), u jedné bylo riziko malnutrice signifikantní až při užívání 10 a více léčiv, 2 studie ze 2 (100%) pak poukazují na zvýšenou prevalenci symptomů v GIT oblasti. Vyšší prevalence deprese a špatného (subjektivně posuzovaného) zdraví byla potvrzena u 3 studií ze 3 (100%) u pacientů s polyfarmakoterapií. Ve 3 případech byly publikovány dopady polyfarmakoterapie na fyzický stav u seniorů (2 ze 3 ukazují pozitivní asociaci). Fyzický stav byl posuzován odlišnými metodami.

Existuje několik metod k měření adherence. Můžeme je rozdělit na 2 základní skupiny, na přímé a nepřímé. Přímé metody jsou založeny na měření koncentrací daného léčiva nebo jeho metabolitů v tělní tekutině (např. krev, moč). Nepřímé metody spočívají v pozorování lékových zásobníků, nebo se provádí rozhovor s pacientem, který odpovídá na strukturovaně položené otázky ohledně jeho medikace. V naprosté většině studií je adherence měřena právě metodou rozhovoru s proškoleným pracovníkem (52).

Kolektiv autorů Passina a kol. posuzoval prevalenci adherence u pacientů propuštěných z nemocnice po dobu 3 měsíců. Jedinci podstoupili strukturovaný telefonní rozhovor prováděný nemocniční sestrou ve dvou obdobích. První měření proběhlo po 15-30 dnech od propuštění, druhé pak po 3 měsících. Z tohoto měření byli vyloučeni pacienti s diagnózou demence nebo kognitivních dysfunkcí a museli být schopni potvrdit informovaný souhlas. Zhruba u poloviny pacientů podávala léky buď sestra nebo rodinný příslušník. Z výsledků vyplývá, že u téměř 70% byla zaznamenána forma non-adherence po 3 měsících od propuštění. Pouze u 28,1 % pacientů chápalo důvod všech užívaných léčiv ve své medikaci při prvním měření, během druhého měření počet klesl na 25,3%. Důvod non-adherence byl



nejčastěji vysazení léčiva nebo úprava dávky ze strachu z nežádoucích účinků. Tato studie je limitována poměrně malým počtem pacientů (22).

Studie Tsai a kol. z roku 2014 se obecně zabývala adherencí, faktory s ní spojených a dopady non-adherence. U ambulantně léčených pacientů byla non-adherence asociována s vyšším počtem léčiv (OR=1,138 ; 95% CI (1,010 - 1,282) ; p=0,03). Prevalence non-adherence v této geriatrické populaci s polyfarmakoterapií byla 66%, 34% pacientů pak užívalo svá léčiva dle pokynů lékaře nebo jiného zdravotnického pracovníka (64).

Přítomnost pečovatele v domácnostech pacientů výrazně ovlivňovala adherenci u geriatrických nemocných s polyfarmakoterapií. Valladolid a kol. sledoval prevalenci non-adherence u této populace pomocí tzv. Morisky-Green testu. Tento test obsahuje několik otázek zaměřených na správnost užívání předepsaných léčiv. Na základě tohoto testu průměrně 65,7% pacientů projevilo správnou adherenci ke své medikaci. Pokud pacient byl zodpovědný za podávání léčiv sám sobě, adherence byla 59,5% a pokud léčiva podával pečovatel, adherence vzrostla na 68,2%. V multivariační analýze se statisticky nepotvrdila vyšší prevalence non-adherence u této populace (OR=1,59 ; 95% CI (0,96 - 2,65) ; p=0,073). Studie však uvádí, že při tomto počtu se již projevoval tendence k non-adherenci (52).

Na základě 3 výše uvedených studií lze tvrdit, že u geriatrických pacientů s polyfarmakoterapií je prevalence non-adherence vyšší než u mladších populací. Přítomnost pečovatele, zodpovědného za administraci léků pacientovi výrazně ovlivňuje adherenci geriatrického pacienta s polyfarmakoterapií.

Potíže spojené s gastrointestinálními symptomy a změnou nutričního stavu sledovaly celkem 3 studie (30, 60, 67). Jyrkkä a kol. využila k měření stavu nutrice standardizovaný test (MNA test – „mini nutritional assessment test“) a během tří let se sledovaly změny v tomto testu u každého pacienta (0 – 14 bodů). Statisticky významné zhoršení (hranice pod 11 bodů v tomto testu znamená riziko malnutrice) se objevilo až u excesivní polyfarmakoterapie, definované jako užívání 10 a více léčiv denně ( $\beta = -0,62$  ; 95% CI (-0,98 - (-0,27)), p<0,001). Výrazné změny nebyly zpozorovány u užívání 6 – 9 léčiv denně (30).

Pilotto a kol. ve své průřezové analýze z roku 2006 poukázal na výskyt gastrointestinálních symptomů se vzrůstajícím počtem léků. Tyto symptomy představovaly zejména abdominální bolesti, zvracení, porucha trávení a nechutenství. Studie výstupy uvádí

pouze na základě hladiny pravděpodobnosti ( $p < 0,0001$ ) ve srovnání u skupiny pacientů s polyfarmakoterapií s pacienty užívající nižší počet léčiv (60).

Jiná průřezová studie z roku 2011 zkoumala vliv na jednotlivé nutriční složky a jejich změny u geriatrických pacientů s polyfarmakoterapií. Práce však nemá definovanou polyfarmakoterapii, nesledovala celkový počet léčiv, zkoumala spíše vliv jednotlivých farmakoterapeutických skupin. Přesto uvádí, že polyfarmakoterapie může být potencionálně riziková, co se týče stavu nutrice u seniorů, a podporuje tím výsledky ostatních studií (53).

U pacientů v ošetrovatelských zařízeních zaznamenal Onder a kol. též vyšší riziko gastrointestinálních symptomů. Bylo však signifikantní až u excesivní polyfarmakoterapie ( $OR=1,73$  ; 95% CI (1,35 - 2,21) ;  $p < 0,05$ ), podobně jako u předchozích studií. Tato studie dále sledovala i zvýšený výskyt dyspnoe u skupiny pacientů s polyfarmakoterapií ( $OR=2,29$  ; 95% CI (1,61 - 3,27) ;  $p < 0,05$ ) a asociaci excesivní polyfarmakoterapie s poruchami chování, která však nebyla statisticky signifikantní (67).

Výše uvedené studie potvrzují fakt, že u geriatrických pacientů s polyfarmakoterapií často dochází vlivem léčiv ke gastrointestinálním potížím a k poklesu nutričního stavu. Snížený příjem jednotlivých nutričních složek může mít další negativní dopad na zdraví seniorů.

Gassmann a kol. sledoval prevalenci závratí a jejich prediktivních faktorů. Mezi významný faktor patřila polyfarmakoterapie a při užívání 4 a více léčiv se zvyšovala frekvence závratí u pacientů. Není jasné, zda léčiva nebo přidružené nemoci (např. kardiovaskulární onemocnění) byla odpovědná za tento výskyt. Studie uvádí, že kauzalita zde není prokázána a incidence závratí je silně multifaktoriální. Protichůdné výsledky přinesla výše uvedená studie Ondera a kol. (2012) z ošetrovatelského zařízení, kde nebyla asociace polyfarmakoterapie ani excesivní polyfarmakoterapie s incidencí závratí u geriatrických pacientů potvrzena (15).

K dispozici je pouze malé množství studií, které hodnotí fyzický stav pacientů a případné změny u geriatrických pacientů s polyfarmakoterapií. Pugh a kol. ve svém průzkumu z roku 2007 měřil fyzický výkon pomocí validovaných testů, pomocí kterých se měří rychlost chůze, čas postavení ze židle nebo rovnováha. Během sedmi let zaznamenal signifikantní pokles těchto funkcí („Lower Extremity Function Level“) u pacientů s diabetes mellitus 2. Typu ( $\beta = -0,14$  ;  $SE = 0,005$  ;  $p = 0,004$ ) (13).

U hospitalizovaných pacientů měřila Sgangová a kol. v letech 2010 a 2011 podobným způsobem fyzický výkon pomocí tesů na rychlost chůze a sílu stisku. Hranice polyfarmakoterapie zde byla o dost vyšší než u ostatních studií a to užívání více jak 10 léčiv. Žádný z těchto faktorů nebyl asociován s polyfarmakoterapií během měření v nemocnici u hospitalizovaných pacientů (65).

Vzhledem k malému počtu publikovaných studií v celosvětové literatuře nelze s jistotou tvrdit, že uvedené dopady v této kapitole souvisí přímo s polyfarmakoterapií u seniorů. Tyto práce však naznačují důležité oblasti výzkumu, na které je třeba se v budoucnosti zaměřit.

Tabulka č. 9 – Vliv polyfarmakoterapie na další faktory u seniorů

Autor, časopis	Design studie	Věk	Počet pacientů	Polyfarmakoterapie (hranice, prevalence)	Rozdíl mezi skupinami	Země	Období	Typ péče	Časový údaj	Pozitivní výsledek	Negativní výsledek	Limity	Adjustace
<b>Non-adherence</b>													
Pasina et al., Drugs Aging 2014, 31(4):283-289 (22)	Kohortová prospektivní	> 65 let	79	≥4; N=79 (100%)	Počet léčiv	Itálie	1/2012 - 4/2012	Donátčenosti	3 měsíce po propuštění	Non-adherence po 3 měsících u 55 pacientů (69,6%)		Málo pacientů, nepřímé metody sledování	Neuváděno
Cárdenas-Valladolid et al., Drugs Aging 2010, 27(8):641-651 (52)	Průřezová	> 65 let	327	≥4; N= 327 (100%)	Počet léčiv	Španělsko	2009	Péčovatelská domácí péče	-	-	OR=1,59 ; 95% CI (0,96 - 2,65) ; p=0,073	Málo pacientů, nepřímé metody sledování	Neuváděno
Tsai et al., Am J Geriatr Pharmacother. 2012, 10(1):61-8 (64)	Průřezová	> 65 let	193	≥8; N= neuváděno	Počet léčiv	Taiwan	8/2007 - 10/2007	Ambulantní péče	-	OR=1,138 ; 95% CI (1,010 - 1,282) ; p=0,034	-	Málo pacientů, nepřímé metody sledování	Neuváděno
<b>Malnutrice, GIT symptomy</b>													
Jyrkkä et al., Pharmacoeconomics Drug Saf 2011, 20(5):514-22 (30)	Kohortová prospektivní	>75 let	294	≥6; N=116 (39,5%), ≥10; N=76 (25,9%)	Počet léčiv	Finsko	2004 - 2007	Ambulantní péče	3 roky	Pokles nutričního stavu (10 a více léčiv) - $\beta = -0,62$ ; 95%CI (-0,98 - (-0,27)); p<0,001	Pokles nutričního stavu (6-9 léčiv) - $\beta = -0,12$ ; 95% CI (-0,37 - (-0,13)) ; p=0,333	Krátká doba sledování	Neuváděno
Plonto et al., Eur J Clin Pharmacol 2006, 62(1): 65-73 (60)	Průřezová	> 65 let	5515	Neuváděno	Počet léčiv	Itálie	2003	Ambulantní péče	-	S počtem léků vzrůstá počet symptomů spojených s GIT (abdominální bolest, zvracení, porucha trávení) p<0,0001	-	Průřezová studie	Neuváděno
Onder et al., J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2012, 67A(6):698-704 (67)	Průřezová	> 65 let	4023	≥5; N= 2 000 (%)	Počet léčiv	Multicentrická	2009 - 2011	Ošetrovatel. zařízení	-	OR=1,73 ; 95% CI (1,35 - 2,21) ; p<0,05 ; ≥10 l. (GIT symptomy)	-	Nejasná kauzála	Neuváděno
Heuberger et al., Drugs Aging 2011, 28(4):315-323 (53)	Průřezová	> 65 let	1100	Neuváděno	Počet léčiv	USA	1998 - 2007	Donátčenosti	-	Vznikající počet léčiv asociovan s rizikem malnutrice (výsledky neuváděny)		Průřezová studie	Neuváděno
<b>Fyzický stav</b>													
Sganga et al., J Nutr Health Aging 2014, 18(6):616-21 (65)	Průřezová	> 65 let	1123	≥10; N= 576 (51,3%)	Počet léčiv	Itálie	6/2010 - 5/2011	Akutní péče	-	-	OR=0,71 ; 95% CI (0,56 - 0,90) ; p<0,05 (sila statist.)	Průřezová studie	Neuváděno
Husson et al., J Nutr Health Aging. 2014, 18(1):87-91 (56)	Průřezová	> 60 let	2545	≥4; N= 760 (29,9%)	Počet léčiv	Francie	2004 - 2009	Donátčenosti	-	OR=1,50 ; 95% CI (1,00 - 2,26) ; p=0,05 Nedostatek fyzické aktivity	-	Nejasná kauzála, nižší věk pacientů	Neuváděno
Pugh et al., Gerontology 2007, 53(6): 445-53 (13)	Kohortová retrospektivní	> 65 let	3 050	≥5; N= 384 (21%)	Počet léčiv	Mexiko	1993 - 1994	Donátčenosti	7 let	Zhoršení funkce dolních končetin u pacientů s diabetem 2.typu ( $\beta = -0,14$ ; SE= 0,005) ; p=0,004	-		Neuváděno
<b>Ostatní faktory</b>													
Jyrkkä et al., Drugs Aging 2009, 26(6):493-503 (51)	Průřezová	> 75 let	523	≥6; N= 177 (34%)	Počet léčiv	Finsko	1998 - 2003	Donátčenosti	-	OR=2,13 ; 95% CI (1,16 - 3,90) ; p<0,001(deprese) OR=2,15 ; 95% CI (1,01 - 4,59) ; p<0,001 (špatné vnímání zdraví)	-	Nejasná kauzála	Neuváděno
Husson et al., J Nutr Health Aging. 2014, 18(1):87-91 (56)	Průřezová	> 60 let	2545	≥4; N= 760 (29,9%)	Počet léčiv	Francie	2004 - 2009	Donátčenosti	-	OR=2,79 ; 95% CI (1,80 - 4,31) ; p<0,01 (špatné vnímání zdraví)	-	Nejasná kauzála, nižší věk pacientů	Neuváděno
Gassmann et al., J Nutr Health Aging 2009, 13(3):278-82 (15)	Kohortová prospektivní	> 65 let	620	≥4; N= 217 (35%)	Počet léčiv	Německo	2004 - 2006	Donátčenosti	2 roky	OR=1,6 ; 95% CI (1,1 - 2,3) ; p<0,01 (závatě)	-	Malý počet pacientů	Neuváděno
Beer et al., Br J Clin Pharmacol. 2011, 71(4):592-99 (16)	Kohortová prospektivní	> 70 let	4260	≥5; N= 1 523 (36%)	Počet léčiv	Austrálie	1996- 1999	Donátčenosti	4,5 roku	HR=1,09 ; 95% CI (1,06-1,12) ; p<0,001 (Kardiovaskulární příboda)	-	Subjektivní výpovědi pacientů, pouze maza výkon	vek, vzdělání, hypertenze, fyzický výkon
Gomez et al., J Nutr Health Aging. 2011, 15(6):87-91 (75)	Průřezová	> 60 let	1 092	≥4; N= 254 (15%)	Počet léčiv	Austrálie	2005	Donátčenosti	-	-	OR=1,43 ; 95% CI (0,99 - 2,06) ; p<0,053 Závatě	Průřezová studie	Neuváděno
Onder et al., J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2012, 67A(6):698-704 (67)	Průřezová	> 65 let	4023	≥5; N= 2 000 (%)	Počet léčiv	Multicentrická	2009 - 2011	Ošetrovatel. zařízení	-	OR=1,43 ; 95% CI (1,17 - 1,75) ; p<0,01 Deprese	OR=1,18 ; 95% CI (0,91 - 1,52) ; p<0,01 Závatě OR=0,80 ; 95% CI (0,67 - 0,97) ; p<0,01 Poruchy chování	Nejasná kauzála	Neuváděno

## 4. DISKUZE

Publikované studie uvedené v tabulkách č. 4 - 9 více či méně dokazují negativní dopady polyfarmakoterapie u geriatrických pacientů. V letech 2005 – 2015 bylo publikováno nejvíce prací zaměřených na sledování incidence pádů u seniorů a vliv polyfarmakoterapie jako významného rizikového faktoru. Z 21 dostupných studií jich 20 (95%) potvrzuje vyšší riziko pádů u pacientů užívajících polyfarmakoterapii než u jedinců, kteří užívají poměrně nižší počet léčiv denně. Dalším intenzivně sledovaným dopadem polyfarmakoterapie byla mortalita u seniorů. Vyšší riziko mortality u nemocných s polyfarmakoterapií potvrzuje celkem 8 studií ze 14 (58%), 6 ze 14 (42%) studií toto riziko shledalo jako statisticky nevýznamné. Častější hospitalizace a rehospitalizace byly potvrzeny v 8 studiích z 12 (66%) u geriatrických pacientů s polyfarmakoterapií (z důvodu pádu, zlomeniny, závratí, nežádoucích účinků nebo blíže nespecifikovaných hospitalizací). Polyfarmakoterapie se ukázala jako významný faktor pro častější výskyt nežádoucích účinků u seniorů, což dokazuje 9 studií z 9 (100%). Byly také publikovány 4 studie, které pozorovaly u geriatrických pacientů zhoršený nutriční stav a výskyt gastrointestinálních potíží vlivem polyfarmakoterapie. Non-adherenci u pacientů s vyšším počtem léčiv užívaných denně sledovaly 2 studie ze 3 (66%), 1 studie poukazuje na tendenci k non-adherenci až při užívání 9 a více léčiv denně.

Výraznou odlišnost můžeme pozorovat v definici polyfarmakoterapie. Studie nepoužívají jednotnou hranici, ačkoliv oficiální doporučená hranice je více jak 5 léčiv se systémovým účinkem užívaných denně. Tato hranice byla zvolena pouze u 29 studií z celkového počtu (42%). Druhá nejčastější hranice polyfarmakoterapie byla užívání více jak 4 léčiv denně, kterou zvolilo celkem 16 studií (23%). Značná variabilita se objevuje i v započítávání volně prodejných léčiv a doplňků stravy do lékového režimu pacienta. Pokud studie zahrnovaly tyto suplementy, dále se lišily v konkrétních přípravcích (topické přípravky, homeopatika, rostlinné přípravky apod.). Mezi léty 2005 – 2015 se metodika ohledně definice polyfarmakoterapie a započítávání volně prodejných léčivých přípravků výrazně neměnila.

Autoři publikovaných studií nejčastěji prováděli svůj výzkum na neinstitutionalizovaných geriatrických pacientech, to představuje 51 ze 70 studií (73%). Tito pacienti byli sledováni buď ve svých domácnostech (40%), nebo v ambulancích lékařů v rámci pravidelných prohlídek (33%). Institucionalizované pacienty, umístěné do ošetrovatelských zařízení (6%) nebo hospitalizované (21%), sledovalo pouze 19 studií ze 70

(27%). Institucionalizovaní pacienti zpravidla užívají poměrně vyšší počet léčiv a jsou v horším zdravotním stavu ve srovnání s pacienty neumístěnými do žádné instituce.

Ze souhrnných tabulek (tab. 1-3) můžeme vidět, že kohortové longitudinální studie prováděné na neinstitutionalizovaných pacientech (přímo v domácnostech nebo v ambulancích lékaře) vznikaly ve větším měřítku až po roce 2010. Do roku 2010 vznikaly pouze ojediněle, v domácnostech o něco více než v ambulancích lékařů. Starší publikace sledovaly méně dopadů polyfarmakoterapie, zpravidla pouze 1. Až teprve od roku 2010 autoři začali posuzovat více dopadů polyfarmakoterapie (2-3) v domácnostech geriatrických pacientů, v ambulancích až v roce 2015.

Kohortových longitudinálních studií zahrnující institucionalizované geriatrické nemocné (hospitalizované nebo umístěné do ošetrovatelského zařízení dlouhodobé péče) je k dispozici v současné literatuře poměrně méně. Byly publikovány hlavně v letech 2012 – 2013 a sledovaly pouze 1 dopad polyfarmakoterapie.

Průřezové studie se začaly publikovat také až v posledních létech 2010 – 2015. U neinstitutionalizovaných geriatrických pacientů byl vždy sledován pouze 1 dopad polyfarmakoterapie. Jak je z tabulky patrné, u institucionalizovaných pacientů bylo sledováno daleko více dopadů, zejména v ošetrovatelském zařízení.

Publikované studie zaměřené na hodnocení rizika pádů u geriatrických pacientů s polyfarmakoterapií poukazují na to, že u hospitalizovaných nemocných je riziko pádu vyšší ve srovnání s pacienty neinstitutionalizovanými. Pravděpodobně by to mohlo být způsobeno tím, že u hospitalizovaných pacientů se často v lékovém režimu objevují diuretika a ty zvyšují frekvenci mikce. To může způsobit pád zejména na toaletách nebo chodbách nemocnice (kluzká podlaha apod.). Dále se u hospitalizovaných seniorů s polyfarmakoterapií objevují častěji sedativní léčiva, která mohou též významně přispívat k incidenci pádů. Riziková léčiva zvyšující riziko pádu u seniorů se často v publikacích označují jako FRIDs („Fall Risk Increasing Drugs“, léčiva zvyšující riziko pádu) (47, 77, 79).

Z výsledků studií pravděpodobně vyplývá, že věková hranice představuje faktor ovlivňující riziko pádu (u starších 65 let se ve studiích ukazuje nižší riziko než u průměrně mladší populace). U mladších populací však byla hranice polyfarmakoterapie posunuta k 6 a 7 léčiv užívaných denně a tím se zvyšuje pravděpodobnost rizikového léčiva v medikaci. Bohužel studie neuvádí prevalenci polyfarmakoterapie, zahrnují malý počet pacientů a

výzkum byl prováděn v jednotlivých nemocnicích, kde může být rozdílný přístup ke geriatrickým pacientům a odlišné lékové režimy. Další zkreslení výsledků by mohlo být způsobeno nedostatečnou adjustací výstupů na vnější faktory (prostředí v nemocnici, uklouznutí v koupelně apod.) a onemocnění, které ovlivňují stabilitu a chůzi geriatrických pacientů (34, 76).

Systematické rešerše z posledních let zaměřené na výskyt pádů u seniorů s polyfarmakoterapií se shodují s naší rešerší na tom, že počet léčiv je vysoce rizikový faktor pro incidenci pádů u seniorů. Závěry těchto rozsáhlých prací a i jednotlivých studií v této diplomové práci upozorňují však na fakt, že spíše nevhodné předepisování léčiv přispívajících k pádu než samotný počet léčiv přispívá k pádu a možnému zranění u starších lidí („FRIDs“ = Fall Risk Increasing Drugs). S polyfarmakoterapií totiž vzrůstá pravděpodobnost předepsání takového léčiva a toto riziko má kumulativní efekt. Čím více rizikových léčiv v lékovém režimu seniora, tím se zvyšuje pravděpodobnost pádu. Je proto celkem obtížné rozeznat, zda samotný počet léčiv nebo jiné faktory způsobily pád u pacientů (81, 82, 83).

V hodnocení vlivu polyfarmakoterapie na mortalitu u seniorů jsou výsledky studií poněkud rozporuplné. Práce mají odlišnou metodiku, zejména různé definice polyfarmakoterapie, značný rozdíl je též v počtu sledovaných pacientů a věkových kategoriích. Studie se též velmi liší v délce sledování negativního vlivu polyfarmakoterapie u geriatrických pacientů.

Na základě výsledků naší rešerše se v publikovaných studiích ukazuje, že mortalita u pacientů s polyfarmakoterapií je zejména u starších seniorů v porovnání s mladšími nižší. Riziko mortality je u této populace nižší pravděpodobně proto, že jde o přeživší pacienty ve stabilním zdravotním stavu. Přílišná selekce zejména zdravějších geriatrických pacientů významně zkresluje výsledky mortalitních dat. Autoři často do svých průzkumů nezařazují pacienty se závažným onemocněním nebo v terminálním stádiu choroby (14, 20, 26, 37).

V průzkumech prováděných na mladší geriatrické populaci (65 let a více) je riziko mortality poměrně vyšší než u starších populací. Na druhou stranu, některé práce nepotvrzují vyšší riziko mortality u pacientů s polyfarmakoterapií. Studie zahrnující mladší populaci seniorů měli daleko početnější populace a prevalence polyfarmakoterapie byla u těchto pacientů nižší ve srovnání se studiemi, které sledují starší jedince. Je pravděpodobné, že z těchto důvodů mohlo dojít k určitému zkreslení výsledků. Velmi důležitá je adjustace na

přidružené choroby a počet onemocnění v hodnocené populaci. Každá studie svoje analýzy adjustuje jiným způsobem a výsledky proto jsou odlišné (12, 21, 36).

Objevují se teorie o polyfarmakoterapii jako projektivním faktoru vzhledem k mortalitě. Vyšší počet léčiv je totiž následek polymorbidity seniorů a polyfarmakoterapie pokrývá potřebné indikace a tím může prodlužovat život u pacientů a tím tak snižovat riziko mortality u některých pacientů. Jak už však bylo zmíněno výše, studie hodnotící riziko mortality u geriatrických pacientů s polyfarmakoterapií často vybírají do svých průzkumů zdravější seniory a vyřazují ty, kteří jsou v závažném zdravotním stavu (onkologičtí pacienti, pacienti v terminálním stádiu závažné chronické nemoci apod.) (36, 39).

Mortalitu u geriatrických pacientů s polyfarmakoterapií autoři vysvětlují různými způsoby. Za prvé, u geriatrických pacientů dochází vlivem věku k fyziologickým změnám a tyto změny ovlivňují jak farmakokinetiku, tak farmakodynamiku léčiv. Snižují se renální a hepatální eliminační funkce a to způsobuje, že senioři mohou být daleko náchylnější k nežádoucím účinkům léčiv a je u nich vyšší riziko předávkování. Za druhé, léčiva působící na centrální nervový systém mohou způsobit závratě, sedaci, poškodit paměť nebo zmatenost. Tyto nežádoucí účinky, které se mohou vlivem polyfarmakoterapie kumulovat, pak zvyšují riziko pádů, závažných zlomenin a dalších negativních vlivů na zdravotní stav pacientů. Za třetí, některá léčiva zhoršují průběh ostatních nemocí a senioři často trpí několika nemocemi najednou (25, 41, 49).

Studie se ve svých závěrech shodují v tom, že pouze na základě počtu léčiv nelze objektivně posuzovat vliv polyfarmakoterapie na mortalitu u geriatrických pacientů (21). V budoucím farmakoepidemiologickém výzkumu by měli autoři dbát na adekvátní adjustaci výstupů, zejména na komorbiditu a závažnost onemocnění, případně terminální stádía nemocí (14). V mortalitních datech by se též měla efektivně měřit i adherence pacientů (18).

Na základě studií uvedených v tabulce č. 6 lze tvrdit, že polyfarmakoterapie působí jako faktor zvyšující četnost hospitalizací a rehospitalizací. Poměry šancí, pomocí kterých autoři sledovali riziko hospitalizace u geriatrických pacientů s polyfarmakoterapií se pohybovalo mezi čísly 1 a 2. Na četnost hospitalizací mají opět negativní vliv nežádoucí účinky léčiv (vyžadující hospitalizaci) nebo polymorbidita u geriatrických nemocných (36, 39). Některé zdroje pravděpodobnost častějších hospitalizací u pacientů s polyfarmakoterapií vyvrací (17, 43, 73). Výsledky a podmínky, za kterých byly hospitalizace sledovány jsou velice rozdílné a není zřejmé, který faktor mohl ovlivňovat či zkreslovat výsledky. Je třeba



více prospektivních studií, které budou sledovat četnost hospitalizací a rehospitalizací u starších pacientů s polyfarmakoterapií .

Během posledních 10 let bylo publikováno poměrně málo studií, které sledují vliv polyfarmakoterapie na neurologické změny u geriatrických pacientů. Naše rešerše identifikovala 2 retrospektivní studie případů a kontrol zahrnující velký počet geriatrických pacientů, které sledovaly incidenci neurodegenerativních chorob vzhledem k polyfarmakoterapii (Parkinsonova choroba, demence). Výsledky poukazují na skutečnost, že polyfarmakoterapie může být jeden z faktorů přispívajících ke vzniku takových onemocnění, ačkoliv na základě 2 studií nelze s jistotou prokázat přímou kauzalitu (31, 33).

Co se týče kognitivních funkcí u geriatrických pacientů v současné době není dostatek důkazů o negativních dopadech polyfarmakoterapie na případné snížení kognitivních funkcí. Ve třech prospektivních studiích se však ukazuje, že kognitivní dysfunkce se častěji objevují u starších geriatrických pacientů užívající polyfarmakoterapii (27, 30, 33).

Malnutrice je velmi závažný problém právě u geriatrických pacientů s polyfarmakoterapií. V současné době je poměrně málo dat, které se zabývají tímto fenoménem. Nutriční stav neovlivňuje pouze celkový stav pacientů, ale hraje významnou roli i ve farmakokinetickém profilu léčiv. Existuje spousta léčivých látek, které mohou způsobit nechutenství, zvracení, nepříjemné symptomy v gastrointestinálním traktu, zácpu nebo naopak průjem (30, 60).

Studie se shodují v tom, že polyfarmakoterapie představuje vysoké riziko pro tyto potenciální nežádoucí účinky léčby a může vést k dalšímu zhoršování stavu u geriatrických pacientů s polyfarmakoterapií, zejména úbytek svalové hmoty (sarkopenii). U pacientů s nedostatkem bílkovin může docházet též k vyšší toxicitě některých hydrofilních léčiv, které se na bílkoviny v krvi váží. Ze současných dostupných dat však nelze jednoznačně tvrdit, že počet léčiv je jediným rizikovým faktorem pro malnutrici u seniorů (53, 84).

Nejnovější systematická rešerše z roku 2016 zabývající se adherencí k léčbě u geriatrických pacientů s polyfarmakoterapií žijících ve svém domě potvrzuje vyšší prevalenci non-adherence (85). Výsledky 3 publikovaných studií v této diplomové práci ukazují na vyšší riziko non-adherence u skupiny pacientů s polyfarmakoterapií. Měření adherence je velice obtížné objektivně sledovat a studie používají rozdílné metody, zejména nepřímé metody měření. Adherenci také významně ovlivňuje přítomnost pečovatele (zpravidla zdravotní sestra

nebo rodinný příslušník), který je zodpovědný za administraci předepsaných léčiv. Značnou limitací těchto studií je bohužel malý počet pacientů zahrnutých do průzkumu (22, 52, 64).

Starší pacienti jsou díky fyziologickým změnám provázejícím stárnutí mnohem náchylnější k nežádoucím účinkům léčiv. Je to způsobeno zejména farmakokinetickými a farmakodynamickými změnami a vlastnosti jednotlivých léčiv se mohou výrazně měnit a může se zvyšovat jejich toxicita (86). Vyšší riziko nežádoucích účinků u geriatrické populace s polyfarmakoterapií jednoznačně potvrzují studie v naší rešerši. Ukazuje se, že častější výskyt nežádoucích účinků se objevuje u ambulantně léčených pacientů, nižší riziko (nižší poměr šancí) bylo prokázáno u starších geriatrických pacientů (nad 80 let) (37, 43).

Na základě naší rešerše jsme identifikovali celkem 8 rešerší, které obdobným způsobem hodnotily dopady polyfarmakoterapie na zdraví seniorů. Nejstarší bylo publikováno v roce 2005 a zahrnovalo 16 studií, převážně z 90. let 20. století. Už v té době tedy vznikaly práce potvrzující negativní vliv vysokého počtu léčiv. Výsledky se shodují s naší rešerší, byl potvrzen negativní dopad na mortalitu, zlomeniny v důsledku pádu, hospitalizace, riziko malnutrice a závažných nežádoucích účinků (87).

Autoři systematické rešerše z roku 2014 poukazují na vysokou heterogenitu mezi studiemi zabývající se dopady polyfarmakoterapie. Jde zejména o definici polyfarmakoterapie, která je velmi variabilní a nesourodá. Metodiky sledování jednotlivých dopadů jsou taky poměrně rozdílné a studie se se těžko objektivně porovnávají. Nicméně tato rešerše též koresponduje s výsledky naší diplomové práce, potvrzuje negativní vliv polyfarmakoterapie na mortalitu, hospitalizace a ostatní faktory ovlivňující zdraví starší populace v 58 farmakoepidemiologických studiích (88).

Podobné výsledky přinesla systematická rešerše z téhož roku, ačkoliv obsahovala mnohem méně studií než předchozí systematické rešerše. Polyfarmakoterapie zde byla asociována s rizikem nežádoucích účinků, vyšší incidencí pádů, rizikem malnutricí a non-adherencí k léčbě u geriatrických pacientů (89). Z výše uvedených srovnání vyplývá, že i výsledky naší literární rešerše potvrzují obdobné závěry.

## 5. ZÁVĚR

Polyfarmakoterapie je u geriatrické populace velice častý fenomén a v posledních letech se jím odborníci začínají intenzivně věnovat. Na základě literární rešerše publikovaných farmakoepidemiologických studií publikovaných v letech 2005 – 2015 jsme potvrdili, že polyfarmakoterapie má u geriatrických nemocných negativní dopad na mortalitu, zvýšenou incidenci pádů, častější hospitalizace a rehospitalizace a vyšší riziko nežádoucích účinků. U starších pacientů s polyfarmakoterapií je často nízká adherence k léčbě a jsou vystaveni riziku malnutrice.

Publikované studie dostatečně neprokazují vliv polyfarmakoterapie na kognitivní funkce u seniorů a incidenci neurodegenerativních chorob. Je třeba více prospektivních studií, které by potvrdily negativní vliv polyfarmakoterapie na neurologické poruchy. Publikované práce dále ukazují, že polyfarmakoterapie neprodlužuje délku hospitalizace starších nemocných.

Je třeba dalších studií zabývajících se dopady polyfarmakoterapie ve stáří Evropy, které budou využívat adekvátní metodiku, a to prospektivní design, jednotnou metodiku hodnocení polyfarmakoterapie, dostatečný počet pacientů a délku sledování, správné definování kontrolních skupin, apod..

## 6. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. Ministerstvo práce a sociálních věcí [online]. 2015 [cit. 2017-04-29]. Senioři a politika stárnutí. Dostupné z: <http://www.mpsv.cz/cs/2856>
2. Český statistický úřad [online]. 2016 [cit. 2017-04-29]. Senioři. Dostupné z: <https://www.czso.cz/csu/czso/seniori>
3. Průša L. Důsledky změn věkové struktury obyvatelstva na vývoj nákladů na poskytování zdravotní péče. *Demografie*. 2017; **59**:33-48
4. Kalvach, Z. *Geriatrické syndromy a geriatrický pacient*. Praha: Grada, 2008. ISBN 9788024724904.
5. Weber P, Ambrošová P, Weberová D, Bieláková K. Geriatrické syndromy a syndrome frailty – zlatý grál geriatrické medicíny. *Vnitř Lék*. 2011; **57**(11):E2010\_18.
6. Kalvach Z, Holmerová I. Geriatrická křehkost – významný klinický fenomén. *Med Pro Praxi*. 2008; **5**(2):66-69.
7. Fialová, D. *Specifické rysy geriatrické farmakoterapie I: změna terapeutické hodnoty léků ve stáří*. Praha: Karolinum, 2007. ISBN 9788024613536.
8. Fialová D, Topinková E. Specifické rysy geriatrické farmakoterapie z pohledu farmakokinetických a farmakodynamických změn ve stáří. *Remedia*. 2002; **12**(6):434-440.
9. Strehblow C, Smeikal M, Fasching P. Polypharmacy and excessive polypharmacy in octogenarians and older acutely hospitalized patients. *Wien Klin Wochenschr*. 2014; **126**(7-8):195-200.
10. World Health Organisation [online]. 2004 [cit. 2017-04-29]. A glossary of terms for community health care and services for older persons. Dostupné z: [http://www.who.int/kobe\\_centre/ageing/ahp\\_vol5\\_glossary.pdf?ua=1](http://www.who.int/kobe_centre/ageing/ahp_vol5_glossary.pdf?ua=1)
11. Hanlon JT, Schmader KE, Ruby CM, et al. Suboptimal prescribing in older inpatients and outpatients. *J Am Geriatr Soc*. 2001; **49**(2):200-209.
12. Espino DV, Bazaldua OV, Palmer RF, et al. Suboptimal medication use and mortality in an older adult community-based cohort: Results from the Hispanic EPESE study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006; **61**(2):170-175.
13. Pugh MJ, Parchman ML, Mortensen E, Palmer RF, Espino DV, Markides K. Association of suboptimal prescribing and change in lower extremity physical function over time. *Gerontology*. 2008; **53**(6):445-453.

14. Jyrkkä J, Enlund H, Korhonen MJ, Sulkava R, Hartikainen S. Polypharmacy status as an indicator of mortality in an elderly Population. *Drugs Aging*. 2009; **26**(12):1039-1048.
15. Gassmann KG and Rupprecht R. Dizziness in an older community dwelling population: a multifactorial syndrome. *J Nutr Health Aging*. 2009; **13**(3):278-282.
16. Beer C, Hyde Z, Almeida OP, et al. Quality use of medicines and health outcomes among a cohort of community dwelling older men: an observational study. *Br J Clin Pharmacol*. 2011; **71**(4):592-599.
17. Pozzi C, Lapi F, Mazzaqlia G, et al. Is suboptimal prescribing a risk factor for poor health outcomes in community-dwelling elders? The ICARe Dicomano study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010; **19**(9):954-960.
18. Richardson K, Ananou A, Lafortune L, Brayne C, Matthews FE. Variation Over Time in the Association between Polypharmacy and Mortality in the Older Population. *Drugs Aging*. 2011; **28**(7):547-560.
19. Reason B, Turner M, McKeag AM, Tipper B, Webster G. The impact of polypharmacy on the health of Canadian seniors. *Fam. Pract*. 2012; **29**(4):427-432.
20. Gnjdjic D, Hilmer SN, Blyth FM, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: Five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2012; **65**(9):989-995.
21. Nishtala PS, Narayan SW, Wang T, Hilmer SN. Associations of drug burden index with falls, general practitioner visits, and mortality in older people. *Pharmacoepidmiol Drug Saf*. 2014; **23**(7):753-758.
22. Pasina L, Brucato AL, Falcone C, et al. Medication Non-Adherence Among Elderly Patients Newly Discharged and Receiving Polypharmacy. *Drugs Aging*. 2014; **31**(4):283-289.
23. Pan HH, Li CY, Chen TJ, Su TP, Wang KY. Association of polypharmacy with fall-related fractures in older Taiwanese people: age- and gender-specific analyses. *BMJ Open*. 2014; **4**(3):e004428.
24. Laflamme L, Monárrez-Espino J, Johnell K, Elling B, Moller J. Type, Number or Both? A Population-Based Matched Case-Control Study on the Risk of Fall Injuries among Older People and Number of Medications beyond Fall-Inducing Drugs. *PLoS One*. 2015; **10**(3):1-12.

25. Gómez C, Vega-Quiroga S, Bermejo-Pareja F, et al. Polypharmacy in the Elderly: A Marker of Increased Risk of Mortality in a Population-Based Prospective Study (NEDICES). *Gerontology*. 2015; **61**(4):301-309.
26. Herr M, Pinot J, Ankri J, Robine JM, Arvieu JJ. Polypharmacy and frailty: Prevalence, relationship, and impact on mortality in a French sample of 2350 old people. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015; **24**(6):637 - 646.
27. Monastero R, Palmer K, Qiu C, Winblad B, Fratigioni L. Heterogeneity in risk factors for cognitive impairment, no dementia: Population-based longitudinal study from the Kungsholmen Project. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007; **15**(1):60-69.
28. Lai SW, Liao KF, Liao CC, Muo CH, Liu CS, Sung FC. Polypharmacy Correlates With Increased Risk for Hip Fracture in the Elderly A Population-Based Study. *Medicine (Baltimore)*. 2010; **89**(5):295-299.
29. Lau DT, Mercaldo ND, Shega JW, Rademaker A, Weintraub S. Functional Decline Associated With Polypharmacy and Potentially Inappropriate Medications in Community-Dwelling Older Adults With Dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2011; **26**(8):606-615.
30. Jyrkkä J, Enlund H, Lavikainen P, Sulkava R, Hartikainen S. Association of polypharmacy with nutritional status, functional ability and cognitive capacity over a three-year period in an elderly population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011; **20**(5):514-522.
31. Lai SW, Su LT, Lin CH, Tsai CH, Sung FC, Hsieh DP. Polypharmacy increases the risk of Parkinson's disease in older people in Taiwan: A population-based study. *Psychogeriatrics*. 2011; **11**(3):150-156.
32. Marcum ZA, Amuan ME, Hanlon JT, et al. Prevalence of Unplanned Hospitalizations Caused by Adverse Drug Reactions in Older Veterans. *J Am Geriatr Soc*. 2012; **60**(1):34-41.
33. Lai SW, Lin CH, Liao KF, Su LT, Sung FC, Lin CC. Association between polypharmacy and dementia in older people: A population-based case-control study in Taiwan. *Geriatr Gerontol Int*. 2012; **12**(3):491-498.
34. Kojima T, Akishita M, Nakamura T, et al. Polypharmacy as a risk for fall occurrence in geriatric outpatients. *Geriatr Gerontol Int*. 2012; **12**(3):425-430.
35. Ahmed B, Nanji K, Mujeeb R, Patel MJ. Effects of Polypharmacy on Adverse Drug Reactions among Geriatric Outpatients at a Tertiary Care Hospital in Karachi: A Prospective Cohort Study. *PLoS One* 2014; **9**(11):e112133.

36. Sganga F, Landi F, Ruggiero C, et al. Polypharmacy and health outcomes among older adults discharged from hospital: Results from the CRIME study. *Geriatr Gerontol Int*. 2015; **15**(2):141-146.
37. Wang R, Chen L, Fan L, et al. Incidence and Effects of Polypharmacy on Clinical Outcome among Patients Aged 80(+): A Five-Year Follow-Up Study. *PLoS One*. 2015; **10**(11):e0142123.
38. Leiss W, Mean M, Limacher A, et al. Polypharmacy is Associated with an Increased Risk of Bleeding in Elderly Patients with Venous Thromboembolism. *J Gen Intern Med*. 2015; **30**(1):17-24.
39. Lu WH, Wen YW, Chen LK, Hsiao FY. Effect of polypharmacy, potentially inappropriate medications and anticholinergic burden on clinical outcomes: a retrospective cohort study. *CMAJ*. 2015; **187**(4):130-137.
40. Olivier P, Bertrand L, Tubery M, Lauque D, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Hospitalizations because of Adverse Drug Reactions in Elderly Patients Admitted through the Emergency Department. *Drugs Aging*. 2009; **26**(6):475-482.
41. Nobili A, Pasina L, Franchi C, et al. Polypharmacy, length of hospital stay, and in-hospital mortality among elderly patients in internal medicine wards. The REPOSI study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011; **67**(5):507-519.
42. Kojima T, Akishita M, Kameyama Y, et al. High risk of adverse drug reactions in elderly patients taking six or more drugs: analysis of inpatient database. *Geriatr Gerontol Int*. 2012; **12**(4):761-762.
43. Tangiisuran B, Davies JG, Wright JE, Rajkumar C. Adverse Drug Reactions in a Population of Hospitalized Very Elderly Patients. *Drugs Aging*. 2012; **29**(8):669-679.
44. Best O, Gnjjidic D, Hilmer SN, Naganathan V, MCLachlan AJ. Investigating polypharmacy and drug burden index in hospitalised older people. *Internal Medicine Journal* 2013; **43**(8):912-918.
45. Morandi A, Bellelli G, Vasilevskis EE, et al. Predictors of Rehospitalization Among Elderly Patients Admitted to a Rehabilitation Hospital: The Role of Polypharmacy, Functional Status, and Length of Stay. *J Am Med Dir Assoc*. 2013; **14**(10):761-767.
46. Runganga M, Peel NM, Hubbard RE. Multiple medication use in older patients in post-acute transitional care: a prospective cohort study. *Clin Interv Aging*. 2014; **2**(9):1453-62.
47. Hubbard RE, Peel NM, Scott IA, et al. Polypharmacy among inpatients aged 70 years or older in Australia. *Med J Aust*. 2015; **202**(7):373-7.

48. Baranzini F, Diurni M, Ceccon F, et al. Fall-related injuries in a nursing home setting: is polypharmacy a risk factor? *BMC Health Serv Res.* 2009; **9**:228.
49. Onder G, Liperroti R, Tosato M, et al. Polypharmacy and mortality among nursing home residents with advanced cognitive impairment: results from the SHELTER study. *J Am Med Dir Assoc.* 2013; **14**(6):450.e7-12.
50. Formiga F, Navarro M, Duaso E, et al. Factors associated with hip fracture-related falls among patients with a history of recurrent falling. *Bone.* 2008; **43**(5):941-944.
51. Jyrkkä J, Enlund H, Korhonen MJ, Sulkava R, Hartikainen S. Patterns of drug use and factors associated with polypharmacy and excessive polypharmacy in elderly persons: results of the Kuopio 75+ study: a cross-sectional analysis. *Drugs Aging.* 2009; **26**(6):493-503.
52. Cárdenas-Valladolid J, Martín-Madrado C, Salinero-Fort MA, et al. Prevalence of Adherence to Treatment in Homebound Elderly People in Primary Health Care. *Drugs Aging.* 2010; **27**(8):641-651.
53. Heuberger RA a Caudell K. Polypharmacy and nutritional status in older adults: a cross-sectional study. *Drugs Aging.* 2011; **28**(4):315-323.
54. Gnjdjic D, Hilmer SN, Blyth FM, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: Five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2012; **65**(9):989-995.
55. Mizukami S, Arima K, Abe Y, et al. Falls Are Associated with Stroke, Arthritis and Multiple Medications among Community-Dwelling Elderly Persons in Japan. *Tohoku J Exp Med.* 2013; **231**(4):299-303.
56. Husson N, Wafta G, Laurain MC, Perret-Guillaume C, Niemier JY, Miget P, Benetos A. Characteristics of polymedicated ( $\geq 4$ ) elderly: A survey in a community-dwelling population aged 60 years and over. *J Nutr Health Aging* 2014; **18**(1):87-91.
57. Chang VC and Do MT. Risk factors for falls among seniors: implications of gender. *Am J Epidemiol.* 2015; **181**(7):521-531.
58. Charlesworth CJ, Smit E, Lee DS, Alramadhan F, Odden MC. Polypharmacy Among Adults Aged 65 Years and Older in the United States: 1988-2010. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2015; **70**(8):989-995.
59. Alsalamy MO, Forder PM, Milton AH, McEvoy MA, Byles JE. Associations Between Medication Use and Mental Health in Older Women: A Cross-Sectional Analysis of 5,502 Women Aged 76 to 81. *J Am Geriatr Soc.* 2015; **63**(6):1254-1255.



60. Pilotto A, Franceschi M, Vitale D, et al. Drug use by the elderly in general practice: effects on upper gastrointestinal symptoms. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006; **62**(1):65-73.
61. Kojima T, Akishita M, Nakamura T, et al. Association of polypharmacy with fall risk among geriatric outpatients. *Geriatr Gerontol Int*. 2011; **11**(4):438-444.
62. Tsai KT, Chen JH, Wen CJ, Kuo LU, CHiu WU, Chan. Medication Adherence Among Geriatric Outpatients Prescribed Multiple Medications. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012; **10**(1):61-68.
63. Freeland KN, Thompson AN, Zhao YM, Leal JE, Mauldin PD, Moran WP. Medication Use and Associated Risk of Falling in a Geriatric Outpatient Population. *Ann Pharmacother*. 2012; **46**(9):1188-1192.
64. Schuler J, Duckelmann C, Beindl W, Prinz E, Michalski T, Pichler M. Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria. *Wien Klin Wochenschr*. 2008; **120**(23-24):733-41.
65. Sganga F, Vetrano DL, Volpato S, et al. Physical performance measures and polypharmacy among hospitalized older adults: Results from the crime study. *J Nutr Health Aging*. 2014; **18**(6):616-621.
66. Chao CT, Tsai HB, Wu CY, et al. Cumulative Cardiovascular Polypharmacy Is Associated With the Risk of Acute Kidney Injury in Elderly Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015; **94**(31):e1251.
67. Onder G, Lipperoti R, Tosato M, et al. Polypharmacy in nursing home in Europe: Results from the SHELTER study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012, **67**(6):698-704.
68. Damián J, Pastor-Barriuso R, Valderama-Gama E, de Pedro-Cuesta J. Factors associated with falls among older adults living in institutions. *BMC Geriatr*. 2013; **13**:6.
69. Huang ES, Karter AJ, Danielson KK, Warton EM, Ahmed AT. The Association Between the Number of Prescription Medications and Incident Falls in a Multi-ethnic Population of Adult Type-2 Diabetes Patients: The Diabetes and Aging Study. *J Gen Intern Med* 2010; **25**(2):141-146.
70. Bourgeois FT, Shannon MW, Valin C, Mandl KD. Adverse drug events in the outpatient setting: an 11-year national analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010; **19**(9):901-910.
71. Calderón-Larrañaga A, Poblador-Plou B, Prados-Torres A, González-Rubio F, Gimeno-Feliu LA, Abad-Díez JM. Multimorbidity, polypharmacy, referrals, and

- adverse drug events: Are we doing things well? *Br J Gen Pract.* 2012; **62**(605):821-826.
72. Payne RA, Abel GA, Avery AJ, Mercer SW, Roland MO. Is polypharmacy always hazardous? A retrospective cohort analysis using linked electronic health records from primary and secondary care. *Br J Clin Pharmacol.* 2014; **77**(6):1073-1082.
  73. Appleton SC, Abel GA, Payne RA. Cardiovascular polypharmacy is not associated with unplanned hospitalisation: evidence from a retrospective cohort study. *BMC Fam Pract.* 2014; **15**:58.
  74. Ziere G, Dieleman JP, Hofman A, Polsh HA, van der Cammen TJ, Stricker BH. Polypharmacy and falls in the middle age and elderly population. *Br J Clin Pharmacol.* 2006; **61**(2):218-23.
  75. Gómez F, Curcio CL, Duque G. Dizziness as a geriatric condition among rural community-dwelling older adults. *J Nutr Health Aging.* 2011; **15**(6):490-497.
  76. Richardson K, Ananou A, Lafortune L, Brayne C, Matthews FE. Variation Over Time in the Association between Polypharmacy and Mortality in the Older Population. *Drugs Aging.* 2011; **28**(7):547-560.
  77. Bennett A, Gnjjidic D, Gillett M, et al. Prevalence and impact of fall-risk-increasing drugs, polypharmacy, and drug-drug interactions in robust versus frail hospitalised falls patients: A prospective cohort study. *Drugs Aging.* 2014; **31**(3):225–232.
  78. Abreu HC, Reiners AA, Azevedo RC, Silva AM, Abreu D, Oliveira A. Incidence and predicting factors of falls of older inpatients. *Rev Saude Publica.* 2015; **49**:37.
  79. Chiu MH, Lee HD, Wang SC, Lin MR, Hwang HF. Medication use and fall-risk assessment for falls in an acute care hospital. *Ger Gerontol Int.* 2015; **15**(7):856-863.
  80. Picker D, Koleff MH, Heard K, Bailey TC, Martin NR, Larossa GN. The number of discharge medications predicts thirty-day hospital readmission: A cohort study. *BMC Health Serv Res.* 2015; **15**(1):282.
  81. Zia A, Kamaruzzaman SB, Tan MP. Polypharmacy and falls in older people: Balancing evidence-based medicine against falls risk. *Postgrad Med.* 2015; **127**(3):330-7.
  82. Hammond T, Wilson A. Polypharmacy and falls in the elderly: a literature review. *Nurs Midwifery Stud.* 2013; **2**(2):171-175.
  83. Park H, Satoh H, Miki A, Urushihara H, Sawada Y. Medications associated with falls in older people: systematic review of publications from a recent 5-year period. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015; **71**(12):1429-1440.

84. Zadak Z, Hyspler R, Ticha A, Vlcek J. Polypharmacy and malnutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013; 16(1):50-55.
85. Zelko E, Klemenc-Ketis Z, Tusek-Bunc K. Medication adherence in elderly with polypharmacy living at home: a systematic review of existing studies. *Mater Sociomed*. 2016; 28(2):129-132.
86. Davies EA, O'Mahony MS. Adverse drug reactions in special populations- the elderly. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 80(4):796-807.
87. Frazier SC. Health outcomes and polyparmacy in elderly individuals: an integrated literature review. *J Gerontol Nurs*. 2005; 31(9):4-11.
88. Fried TR, O'Leary J, Towle V, Goldstein MK, Trentalange M, Martin DK. Health outcomes associated with polypharmacy in community-dwelling older adults: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2014; 62(12):2261-72.
89. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2014; 13(1):57-65.
90. Hovstadius B, Petersson G. Factors leading to excessive polypharmacy. *Clin Geriatr Med*. 2012; 28:159-172.